

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07539

研究課題名（和文）疾患特異的iPS細胞を用いたポリグルタミン病創薬スクリーニングシステムの開発

研究課題名（英文）The establishment of drug screening system for polyglutamine disease using disease specific iPSCs

研究代表者

丹羽 淳一（Niwa, Jun-ichi）

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：50378022

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）：ポリグルタミン病は、ポリグルタミン鎖（CAGリピート）が異常伸長した変異タンパク質の凝集体により神経変性が誘導される疾患である。より正確な病態解析、創薬研究には、よりヒト患者に近い病態モデルが必要であり、疾患特異的iPS細胞による疾患モデル、および疾患表現型の明確、簡便、かつ定量的な評価システムの開発が求められてきた。本研究ではポリグルタミン病の一つである球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の疾患特異的iPS細胞から分化誘導した運動ニューロンや骨格筋を用いて疾患モデル細胞を作製し、観察し得た表現型を明確に、かつ簡便に検出し得るスクリーニングシステムを作製した。病態解析や創薬研究への応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くのポリグルタミン病では、ポリグルタミン鎖が異常伸長した変異タンパク質の強制発現による疾患モデルが用いられてきたが、大量の変異タンパク質の発現によるアーチファクトが避けられず、より患者に近いモデルが求められてきた。一方で、疾患特異的iPS細胞を用いた解析では、内在性変異タンパク質による表現型の検出に苦労することが少なくなかった。本研究では、ヒトiPS細胞由来運動ニューロンや骨格筋の培養条件を最適化することで明確に表現型を検出し、さらにハイコンテンツアナリシス（HCA）により、簡便、かつ定量的に表現型を評価し得るシステムを確立できた。今後の病態解明、創薬研究に応用可能であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Polyglutamine diseases are diseases in which neurodegeneration is induced by aggregates of mutant proteins with abnormally expanded polyglutamine tracts (CAG repeats). A disease model that more closely recapitulates human patients is needed for more accurate pathological analysis and drug discovery, and the development of disease models using disease-specific iPSCs and a definite, simple, and quantitative evaluation system for the disease phenotype has been expected. In this study, we generated disease models using motor neurons and skeletal muscle derived from disease-specific iPSCs of spinal-bulbar muscular atrophy (SBMA), one of the polyglutamine diseases, and established a screening system that can definitely and easily detect disease phenotypes. This system is expected to be applied to pathological analysis and drug screening.

研究分野：神経内科学

キーワード：疾患iPS細胞 ポリグルタミン病 球脊髄性筋萎縮症 スクリーニング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ハンチントン病、遺伝性脊髄小脳変性症 (SCA1, 2, 3, 6, 17, DRPLA) 球脊髄性筋萎縮症 (Spinal bulbar muscular atrophy: SBMA) などのポリグルタミン病は、ポリグルタミン鎖 (CAG リピート) が異常伸長した変異タンパクが凝集体を形成することで、神経変性が誘導される疾患である。これまでに、変異タンパク質を強制発現した培養細胞株や動物モデルを用いた解析がなされてきたが、大量の変異タンパク質の発現によるアーチファクトが避けられず、よりヒト患者に近い病態モデルが求められてきた。

近年、患者自身の体細胞から樹立される疾患特異的 iPS 細胞が、新たな疾患モデルとして注目されている。我々も、ポリグルタミン病の一つであり、下位運動ニューロン疾患である SBMA 患者から線維芽細胞を採取し、iPS 細胞の樹立・解析を行ってきた。これまでの解析により、SBMA 患者 iPS 細胞由来運動ニューロンにおいて、過去の報告と同様の病態がよく再現されることを見出しており、治療薬開発のための疾患モデルとしての有用性が示唆されている。しかし、これまでに捉えられている表現型の検出には煩雑な解析が必要であり、創薬研究のためのスクリーニングには向かない。また、ポリグルタミン病における最も重要な病態の指標は伸長ポリグルタミン鎖による凝集体形成だが、凝集体形成を簡便に定量的に検出するのは難しい。したがって、疾患表現型をより明確、簡便に検出し、定量評価が可能なスクリーニングシステムの開発が求められてきた。

2. 研究の目的

本研究では SBMA 疾患特異的 iPS 細胞から分化誘導した運動ニューロンや骨格筋を用いて病態解析や薬効評価を行うために、明確で簡便に検出する表現型を策定し、創薬研究に応用可能なスクリーニングシステムを確立することを目的としている。

3. 研究の方法

(1) 疾患特異的 iPS 細胞を用いた疾患モデル細胞の作製

(a) 運動ニューロンを用いた検討

iPS 細胞を運動ニューロンへと分化誘導し (Shimojo et al., Mol Brain 2015) 表現型をより明確に検出するための成熟培養法や培養条件を検討した (Okada et al., Neurosci Res 2021, Onodera et al., *in preparation*)。次に、確立した培養法を用いて SBMA 疾患特異的 iPS 細胞、およびコントロール iPS 細胞を運動ニューロンへと分化誘導し、ライブセルイメージング、免疫染色、定量的 RT-PCR、ウェスタンブロッティングなどにより疾患表現型を解析した (Onodera et al., Mol Brain 2020)。また、より明確に、かつ簡便に検出し得る表現型の探索を行った。さらに、様々なストレスを負荷し、表現型を促進し得るかを検討した。

(b) 骨格筋における検討

テトラサイクリン誘導性の *hMYO1* 発現により、iPS 細胞から迅速、高効率、かつ簡便に骨格筋を分化誘導する培養法を確立した (Rashid et al., Sci Rep 2023)。また、表現型をより明確に捉えるための、骨格筋の成熟促進法の検討を行った。確立した方法を用いて SBMA 疾患特異的 iPS 細胞から骨格筋へと分化誘導し、免疫染色や定量的 RT-PCR 等により SBMA 患者由来骨格筋における表現型を解析した (Rashid et al., Sci Rep 2023)。

(2) 変異 AR ポリグルタミン鎖凝集体の可視化

ポリグルタミン鎖の伸長した変異 AR は、Caspase-3 により切断された N 末の truncate form が凝集体を形成しやすいことが知られており、CAG リピート (ポリグルタミン鎖) が 97 回に伸長した truncate AR97Q と EmGFP の融合タンパク質 (tAR97Q-EmGFP) は、培養細胞株に強制発現すると凝集体を形成し、高輝度の蛍光シグナルとして観察される。そこで、野生型 AR の truncate form に EmGFP を融合したタンパク質 (tAR24Q-EmGFP) を培養細胞株に導入し、ポリグルタミン鎖の異常伸長した変異型 AR による凝集体形成を可視化し得るかを検討した。

(3) ハイコンテンツアナリシスによる表現型の検出

SBMA 患者 iPS 細胞由来運動ニューロンまたは骨格筋において観察された表現型の中から、画像解析により明確に検出可能な表現型を選択し、イメージングサイトメーター (IN Cell Analyzer6000 等) を用いたハイコンテンツアナリシス (HCA) システムを構築した。このシステムを用いて、疾患表現型を再現し得るか、また既知の治療標的に作用する低分子化合物により表現型が改善し得るかを検討した。

4. 研究成果

(1) 疾患特異的 iPS 細胞を用いた疾患モデル細胞の作製

(a) 運動ニューロンを用いた検討

コントロールヒト iPS 細胞を運動ニューロンへと分化誘導し (Shimojo et al., Mol Brain

2015)、様々な培養条件下で培養し、その分化、成熟度を検討したところ、培養環境を最適化することで成熟運動ニューロンのマーカーであるコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)やシナプスマーカー(Synaptophysin)等を高発現し、電気生理学的にも成熟したニューロンが誘導されることを見出した。この培養条件でSBMA疾患特異的iPS細胞、およびコントロールiPS細胞から分化誘導した運動ニューロンを培養したところ、神経突起長の抑制や遺伝子発現、細胞内シグナルの活性化などの表現型が有意に増強することを見出した(Okada et al., *in preparation*)。次に、運動ニューロンの成熟培養における培地組成、培養条件を最適化してSBMA疾患特異的iPS細胞、およびコントロールiPS細胞から分化誘導した運動ニューロンを長期培養し、ライブセルイメージング、免疫染色、定量的RT-PCR等による表現型解析を行ったところ、神経突起伸長の抑制、遺伝子発現変化、細胞内シグナル変化などの疾患表現型をより再現性よく捉えられることを見出した(Onodera et al., *Mol Brain* 2020, Onodera et al., *in preparation*)。さらに、様々なストレスを負荷して表現型の変化を解析したところ、ストレス負荷により疾患表現型が増強し、さらにポリグルタミン鎖凝集体を認識する1C2により検出される変異タンパク質が増加することを見出した。したがって、これらの培養法を組み合わせることで、より明確に、再現性よくSBMAの疾患表現型を評価し得ると考えられた。

(b) 骨格筋における検討

テトラサイクリン誘導性にhMYO1を発現するPiggyBac vectorをiPS細胞に導入し、ドキシサイクリンによりhMYO1の発現を誘導することで、迅速、高効率、かつ簡便に骨格筋を分化誘導することに成功した(Rashid et al., *Sci Rep* 2023)。しかし、疾患表現型を明確に検出するためにはより成熟した骨格筋の分化誘導が必要と考えられたため、骨格筋の分化成熟に關与する複数の細胞内シグナルに着目して骨格筋の成熟促進法の検討を行った。また、SBMA疾患特異的iPS細胞から分化誘導した骨格筋において免疫染色や定量的RT-PCRを行って表現型を解析したところ、ミオシン重鎖(MHC)陽性骨格筋細胞の割合や形態的には明らかな変化を検出し得なかったが、患者由来骨格筋において、骨格筋関連遺伝子(MYOG, MYH2, TMTM8C)の発現上昇、速筋マーカー(ACTN3)の発現低下が観察され、SBMA患者由来骨格筋における表現型を捉えられたと考えられた。

(2) 変異ARポリグルタミン鎖凝集体の可視化

野生型ARのtruncate formにEmGFPを融合したタンパク質(tAR24Q-EmGFP)を、ポリグルタミン鎖の異常伸長した全長の変異型AR(AR97Q)または野生型AR(AR24Q)とともに、ヒト細胞株であるHEK293T細胞、およびマウス運動ニューロン株であるNSC34細胞株に強制発現し、テストステロン(DHT)存在下、および非存在下で培養したところ、tAR97Q-EmGFPの単独発現と同様の高輝度の蛍光シグナルによる凝集体が観察された。また、この凝集体の形成はDHT依存性であった。したがって、tAR24Q-EmGFPによりポリグルタミン鎖による凝集体を検出し得ると考えられた。

(3) ハイコンテンツアナリシスによる表現型の検出

SBMA患者iPS細胞由来運動ニューロンまたは骨格筋を最適化した条件で培養し、必要に応じてレポータータンパク質等を導入した上で、イメージングサイトメーター(IN Cell Analyzer6000等)により画像を取得した。患者由来運動ニューロン、および骨格筋において観察された指標の中で、ライブセルイメージングによる神経突起伸長、免疫染色により検出されるCleaved Caspase-3陽性の細胞死、リン酸化タンパク質、MYOG陽性核数、MHC陽性の筋管の面積や核数などに着目した定量解析を行い、疾患表現型を再現性よく、簡便にかつ定量的に検出し得ることを見出した。さらに、患者由来運動ニューロンにおいて、病態に關与する既知の標的タンパク質に作用する低分子化合物を添加したところ、疾患表現型が改善することを見出した。これらの結果から、疾患特異的iPS細胞由来分化細胞を用いた創薬スクリーニングに応用可能なハイコンテンツアナリシス(HCA)システムを構築できたと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nakamura R, Tohnai G, Nakatochi M, Atsuta N, Niwa J, Doyu M, Onodera K, Ito T, Okada Y, Okano H, Sobue G, JaCALS study group et al.,	4. 巻 94
2. 論文標題 Genetic factors affecting survival in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study and verification in iPSC-derived motor neurons from patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry	6. 最初と最後の頁 816-824
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/jnnp-2022-330851	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 Rashid MI, Ito T, Miya F, Shimojo D, Arimoto K, Onodera K, Okada R, Nagashima T, Yamamoto K, Khatun Z, Shimul RI, Niwa J, Katsuno M, Sobue G, Okano H, Sakurai H, Shimizu K, Doyu M, Okada Y*	4. 巻 13
2. 論文標題 Simple and efficient differentiation of human iPSCs into contractible skeletal muscles for muscular disease modeling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 8146
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-34445-9	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 Oiwa K, Watanabe S, Onodera K, Iguchi Y, Kinoshita Y, Komine O, Sobue A, Okada Y, Katsuno M, Yamanaka K	4. 巻 9
2. 論文標題 Monomerization of TDP-43 is a key determinant for inducing TDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Adv	6. 最初と最後の頁 2023
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.adf6895	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 岡田洋平	4. 巻 62
2. 論文標題 iPS 細胞を用いた神経疾患の病態解明と治療戦略	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 機能的脳神経外科	6. 最初と最後の頁 42-48
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 岡田洋平、伊藤卓治、小野寺一成	4. 巻 71
2. 論文標題 iPS細胞を用いた神経疾患研究	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本臨床検査医学会誌	6. 最初と最後の頁 704-710
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 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 Yokoi S, Ito T, Sahashi K, Nakatochi M, Tohnai G, Nakamura R, Fujioka Y, Ishigaki S, Udagawa T, Izumi Y, Morita M, Kano O, Oda M, Sone T, Okano H, Atsuta N, Katsuno M, Okada Y*, Sobue G*	4. 巻 42
2. 論文標題 The SYNGAP1 3'UTR variant in ALS patients causes aberrant SYNGAP1 splicing and dendritic spine loss by recruiting HNRNPK	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 8881-8896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0455-22.2022	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 岡田梨奈、岡田洋平	4. 巻 73
2. 論文標題 SBMAの病態解明・治療開発研究	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 480-481
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 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 Yamamoto K, Yamaoka N, Imaizumi Y, Nagashima T, Furutani T, Ito T, Okada Y, Honda H, Shimizu K	4. 巻 21
2. 論文標題 Development of a Human Neuromuscular Tissue-on-a-Chip Model on a 24-Well-Plate-Format Compartmentalized Microfluidic Device	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 1897-1907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1lc00048a.	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 Taguchi S, Koide H, Oiwa H, Hayashi M, Ogawa K, Ito C, Nakashima K, Yuasa T, Yasumoto A, Ando H, Fujikake A, Fukuoka T, Tokui K, Izumi M, Tsunoda Y, Kawagashira Y, Okada Y, Niwa JI, Doyu M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Antiparkinsonian drugs as potent contributors to nocturnal sleep in patients with Parkinson's disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0255274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0255274.	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 Toritsuka M, Yoshino H, Makinodan M, Ikawa D, Kimoto S, Yamamuro K, Okamura K, Akamatsu W, Okada Y, Matsumoto T, Hashimoto K, Ogawa Y, Saito Y, Watanabe K, Aoki C, Takada R, Fukami SI, Hamano-Iwasa K, Okano H, Kishimoto T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Developmental dysregulation of excitatory-to-inhibitory GABA-polarity switch may underlie schizophrenia pathology: A monozygotic-twin discordant case analysis in human iPS cell-derived neurons.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochem Int.	6. 最初と最後の頁 105179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2021.02.007.	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 Nakamura R, Misawa K, Tohnai G, Nakatochi M, Furuhashi S, Atsuta N, Hayashi N, Yokoi D, Watanabe H, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Kanai K, Hattori N, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Shibuya K, Kuwabara S, Suzuki N, Aoki M, Ohta Y, Yamashita T, Abe K, Hashimoto R, Aiba I, Okada Y, Nagasaki M, Sobue G. et al.,	4. 巻 23
2. 論文標題 A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including ACSL5, associated with amyotrophic lateral sclerosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01251-2.	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 Nagashima T, Hadiwidjaja S, Ohsumi S, Murata A, Hisada T, Kato R, Okada Y, Honda H, Shimizu K	4. 巻 11
2. 論文標題 in vitro model of human skeletal muscle tissues with contractility fabricated by immortalized human myogenic cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv Biosyst.	6. 最初と最後の頁 e2000121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adbi.202000121.	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 Okada R, Onodera K, Ito T, Doyu M, Okano HJ, Okada Y	4. 巻 153
2. 論文標題 Modulation of oxygen tension, acidosis, and cell density is crucial for neural differentiation of human induced pluripotent stem cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosci. Res.	6. 最初と最後の頁 34-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.01.015.	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 Koike H, Mouria N, Fukamia Y, Iijima M, Matsuo K, Yagi N, Saito A, Nakamura H, Takahashi K, Nakae Y, Okada Y, Tanaka F, Sobue G, Katsuno M	4. 巻 421
2. 論文標題 Two distinct mechanisms of neuropathy in immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 117305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.117305.	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 Hirunagi T, Sahashi K, Tachikawa K, Leu AI, Nguyen M, Mukthavaram R, Karmali PP, Chivukula P, Tohnai G, Iida M, Onodera K, Ohyama M, Okada Y, Okano H, Katsuno M.	4. 巻 24
2. 論文標題 Selective suppression of polyglutamine-expanded protein by lipid nanoparticle-delivered siRNA targeting CAG expansions in the mouse CNS.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Ther Nucleic Acids.	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2021.02.007.	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 Yamamoto K, Yamaoka N, Imaizumi Y, Nagashima T, Furutani T, Ito T, Okada Y, Honda H, Shimizu K	4. 巻 in press
2. 論文標題 Development of a Human Neuromuscular Tissue-on-a-Chip Model on a 24-Well-Plate-Format Compartmentalized Microfluidic Device	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 in press
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 Akiyama T, Suzuki N, Ishikawa M, Fujimori K, Sone T, Kawada J, Funayama R, Fujishima F, Mitsuzawa S, Ikeda K, Ono H, Shijo T, Osana S, Shirota M, Nakagawa T, Kitajima Y, Nishiyama A, Izumi R, Morimoto S, Okada Y, Kamei T, Nishida M, Nogami M, Kaneda S, Ikeuchi Y, Mitsuhashi H, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H	4. 巻 45
2. 論文標題 Aberrant axon branching via Fos-B dysregulation in FUS-ALS motor neurons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine.	6. 最初と最後の頁 362-378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2019.06.013. Epub 2019 Jun 29.	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 Iida M, Sahashi K, Kondo N, Nakatsuji H, Tohno G, Tsutsumi Y, Noda S, Murakami A, Onodera K, Okada Y, Nakatochi M, Okabe Y, Shimizu S, Mizuno M, Adachi H, Okano H, Sobue G, Katsuno M	4. 巻 10
2. 論文標題 Src inhibition attenuates polyglutamine-mediated neuromuscular degeneration in spinal and bulbar muscular atrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 4262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12282-12287.	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 Hyodo T, Rahman ML, Karnan S, Ito T, Toyoda A, Ota A, Wahiduzzaman M, Tsuzuki S, Okada Y, Hosokawa Y, Konishi H.	4. 巻 30
2. 論文標題 Tandem paired nicking promotes precise genome editing with scarce interference by p53	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 1195-1207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.12.064.	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 Onodera K, Shimojo D, Ishihara Y, Yano M, Miya F, Banno H, Kuzumaki N, Ito T, Okada R, Ohyama M, Yoshida M, Tsunoda T, Katsuno M, Doyu M, Sobue G, Okano H, Okada Y	4. 巻 13
2. 論文標題 Unveiling synapse pathology in spinal bulbar muscular atrophy by genome-wide transcriptome analysis of purified motor neurons derived from disease specific iPSCs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol. Brain	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-0561-1. doi: 10.1186/s13041-020-0561-1	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 Nao Yamaoka, Shimizu Kazunori, Yu Imaizumi, Takuji Ito, Yohei Okada, Hiroyuki Honda	4. 巻 13
2. 論文標題 Open-Chamber Co-Culture Microdevices for Single-Cell Analysis of Skeletal Muscle Myotubes and Motor Neurons with Neuromuscular Junctions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BioChip Journal	6. 最初と最後の頁 127-132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13206-018-3202-3	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 田中智史、今釜史郎、石黒直樹、岡田洋平	4. 巻 69
2. 論文標題 ゲノム編集を用いた神経変性疾患の病態解明と治療法開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 整形外科	6. 最初と最後の頁 922
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 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 新海宏明、丹羽智史、佐伯将臣、平田仁、岡田洋平	4. 巻 69
2. 論文標題 ES細胞由来運動神経細胞移植による末梢神経の運動機能再建	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 整形外科	6. 最初と最後の頁 1322
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 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 Taguchi Soutarou, Tanabe Nachi, Niwa Jun-ichi, Doyu Manabu	4. 巻 2019
2. 論文標題 Motor Improvement-Related Regional Cerebral Blood Flow Changes in Parkinson's Disease in Response to Antiparkinsonian Drugs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/7503230	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 Kawajiri Hiroyuki, Mishina Hiromi, Asano Sho, Kono Yuji, Hayashi Hironori, Niwa Jun-ichi, Doyu Manabu, Kimura Shinya, Yamada Sumio	4. 巻 100
2. 論文標題 Maximum Walking Speed at Discharge Could Be a Prognostic Factor for Vascular Events in Patients With Mild Stroke: A Cohort Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Physical Medicine and Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 230 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apmr.2018.05.025	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55件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Jamee FU, Ito T, Rashid MI, Sakurai H, Okada Y
2. 発表標題 The effects of small molecule compounds on the maturation of iPSC-derived skeletal muscle
3. 学会等名 第23回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Khatun Z, Onodera K, Yamaguchi S, Okada R, Ito T, Rashid MI, Inoue H, Aoki M, Okano H, Doyu M, Okada Y
2. 発表標題 Establishment of a more efficient disease model for ALS using feeder-free disease specific iPSCs
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Jamee FU, Ito T, Rashid MI, Sakurai H, Okada Y
2. 発表標題 The effects of small molecule compounds on the differentiation and maturation of iPSCderived skeletal muscle
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ito T, Rashid MI, Onodera K, Okada R, Shimojo D, Tanaka S, Katsuno M, Sobue G, Doyu M, Okano H, Okada Y
2. 発表標題 Exploration of pathogenic molecules in motor neuron disease using the human ipsc-derived neuromuscular model
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Okada Y
2. 発表標題 Understanding the pathology caused by neuromuscular interactions in motor neuron disease
3. 学会等名 Fujita International Symposium on Brain Science 2023 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 iPS細胞を用いた神経変性疾患の病態解明・治療開発研究
3. 学会等名 愛知医科大学加齢医科学研究所40周年記念学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Okada Y
2. 発表標題 Pathophysiological analysis of motor neuron diseases focusing on neuromuscular interactions
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野寺 一成, 下門 大祐, 石原 康晴, 太田 明伸, 宮 冬樹, Rashid Muhammad Irfanur, 伊藤 卓治, 岡田 梨奈, 細川 好孝, 道勇 学, 祖父江 元, 勝野 雅央, 岡野 栄之, 岡田 洋平
2. 発表標題 Elucidating early pathophysiology of spinal-bulbar muscular atrophy using disease-specific iPSCs
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 iPS細胞を用いたSBMAの病態解明、治療開発研究
3. 学会等名 SBMAの会 2022年度医療セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 iPS細胞を用いた神経疾患の病態解明と治療戦略
3. 学会等名 第62回日本定位・機能神経外科学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野寺一成, 下門大祐, Bruno De Araujo Herculano ¹ , 石原康晴, 依田真由子, 太田明伸, 矢野真人, 宮冬樹, Rashid Muhammad Irfanur, 伊藤卓治, 岡田梨奈, 角田達彦, 細川好孝, 道勇学, 祖父江元, 勝野雅央, 岡野栄之, 岡田洋平
2. 発表標題 Elucidating early pathophysiology of spinal-bulbar muscular atrophy using disease-specific iPSCs
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 大岩康太郎, 渡邊征爾, 小野寺一成, 井口洋, 岡田洋平, 勝野雅央, 山中 宏二
2. 発表標題 Monomerization of TDP-43 is a key determinant for inducing TDP-43 pathology in ALS
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 伊藤卓治、ラシッド ムハンマド イルファヌール、小野寺一成、岡田梨奈、下門大祐、田中智史、勝野雅央、祖父江元、道勇学、岡野栄之、岡田洋平
2. 発表標題 疾患iPS細胞由来神経・筋共培養モデルを用いた運動ニューロン疾患の非細胞自律的神経変性を担う分子病態の解明
3. 学会等名 第33回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Khatun Z, Onodera K, Yamaguchi S, Okada R, Ito T, Rashid MI, Inoue H, Aoki M, Okano H, Doyu M, Okada Y
2. 発表標題 Establishment of a more efficient disease model for ALS using feeder-free disease specific iPSCs
3. 学会等名 第33回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤卓治、ラシッド ムハンマド イルファヌール、小野寺一成、岡田梨奈、下門大祐、田中智史、勝野雅央、祖父江元、道勇学、岡野栄之、岡田洋平
2. 発表標題 疾患iPS細胞由来神経・筋共培養モデルを用いた運動ニューロン疾患の非細胞自律的神経変性を担う分子病態の解明
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 Khatun Z, Onodera K, Yamaguchi S, Okada R, Ito T, Rashid MI, Inoue H, Aoki M, Okano H, Doyu M, Okada Y
2. 発表標題 Establishment of a more efficient disease model for ALS using feeder-free disease specific iPSCs
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 Rashid MI, Ito T, Miya F, Shimojo D, Arimoto K, Onodera K, Okada R, Nagashima T, Yamamoto K, Khatun Z, Okano H, Sakurai H, Shimizu K, Doyu M, Okada Y
2. 発表標題 Bulk differentiation of iPSCs into contractible muscles for muscular disease modeling
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 伊藤卓治、ラシッド ムハンマド イルファヌール、小野寺一成、岡田梨奈、下門大祐、田中智史、勝野雅央、祖父江元、道勇学、岡野栄之、岡田洋平
2. 発表標題 疾患iPS細胞由来神経・筋共培養モデルを用いた運動ニューロン疾患の非細胞自律的神経変性を担う分子病態の解明
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Khatun Z, Onodera K, Yamaguchi S, Okada R, Ito T, Rashid MI, Inoue H, Aoki M, Okano H, Doyu M, Okada Y
2. 発表標題 Establishment of a more efficient disease model for ALS using feeder-free disease specific iPSCs
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野寺一成、下門大祐、石原康晴、太田明伸、Muhammad Irfanur Rashid、伊藤卓治、岡田梨奈、細川好孝、道勇学、祖父江元、勝野雅央、岡野栄之、岡田洋平
2. 発表標題 疾患特異的iPS細胞を用いた球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の早期病態解明と治療開発
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 疾患特異的iPS細胞を用いた運動ニューロン疾患の病態解明と治療開発
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 病態に基づいた神経疾患の再生戦略
3. 学会等名 浜松医科大学先端医学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 疾患特異的iPS細胞を用いた神経・筋病態の解明
3. 学会等名 第60回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会、第344回日本臨床化学会東海・北陸支部例会 連合大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野寺一成, 下門大祐, de Ara?jo Herculano B, 石原康晴, 依田真由子, 太田明伸, 矢野真人, 宮冬樹, Rashid MI, 伊藤卓治, 岡田梨奈, 角田達彦, 細川好孝, 道勇学, 祖父江元, 勝野雅央, 岡野栄之, 岡田 洋平
2. 発表標題 Elucidating early pathophysiology of spinal-bulbar muscular atrophy using disease-specific iPSCs
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 横井聡, 伊藤卓治, 佐橋健太郎, 中村亮一, 石垣診祐, 熱田直樹, 勝野雅央, 岡田 洋平, 祖父江元
2. 発表標題 SynGAP variant from ALS cohort causes spine abnormality by excessive recruitment of FUS and hnRNPk
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 中島 康自, 小出 弘文, 林 未久, 伊藤 千弘, 湯淺 知子, 安本 明弘, 安藤 宏明, 田口 宗太郎, 藤掛 彰史, 福岡 敬晃, 徳井 啓介, 川頭 祐一, 岡田 洋平, 丹羽 淳一, 道勇 学
2. 発表標題 脳卒中患者における自律神経機能と病状との関連
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 蛭雑智紀, 佐橋健太郎, 立川潔, Leu A, Nguyen M, Mukthavaram R, Karmali P, Chivukula P, 藤内玄規, 飯田円, 小野寺一成, 大山学, 岡田 洋平, 岡野栄之, 勝野雅央
2. 発表標題 Allele selective suppression of mutant polyQ protein by LNP-delivered siRNA targeting CAG expansions
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 福井ナナミ、伊藤卓治、杉山香織、岡田梨奈、小野寺一成、Zohora Khatun、道勇学、岡田洋平
2. 発表標題 The effects of g-secretase inhibitor on differentiation of iPSC-derived neurons
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 CJK第1回国際会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤卓治、ラシッド ムハンマド イルファヌール、田中智史、下門大祐、岡野栄之、道勇学、岡田洋平
2. 発表標題 Establishment of hiPSC-derived functional neuromuscular models for the analysis of neuromuscular diseases
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 CJK第1回国際会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rashid MI, Ito T, Shimojo D, Khatun Z, Sakurai H, Shimizu K, Doyu M, Okada Y.
2. 発表標題 Efficient, reproducible, and functional differentiation of human induced pluripotent stem cells (iPSCs) into skeletal muscles for muscular disease modeling.
3. 学会等名 PACTALS 2021 NAGOYA (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Onodera K, Shimojo D, de Ara?jo Herculano B, Ishihara Y, Yoda M, Ota A, Rashid MI, Ito T, Okada R, Hosokawa Y, Doyu M, Sobue G, Katsuno M, Okano H, Okada Y
2. 発表標題 Elucidating early pathophysiology of Spinal-bulbar muscular atrophy using diseasespecific iPSCs.
3. 学会等名 ISSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium, Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ito T, Rashid MI, Tanaka S, Shimojo D, Okano H, Doyu M, Okada Y.
2. 発表標題 Establishment of iPSC-derived neuromuscular co-culture model for the analysis of non-cell autonomous neurodegeneration in motor neuron diseases
3. 学会等名 ISSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium, Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rashid MI, Ito T, Shimojo D, Khatun Z, Sakurai H, Shimizu K, Doyu M, Okada Y.
2. 発表標題 Efficient, reproducible and functional differentiation of human iPSCs into skeletal muscles for muscular disease modeling.
3. 学会等名 ISSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium, Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 疾患iPS細胞を用いた運動ニューロン疾患の病態解明と治療開発
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 末梢神経障害の機能再建におけるヒトiPS細胞の可能性と問題点
3. 学会等名 第31回日本末梢神経学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 疾患特異的iPS細胞を用いた神経・筋病態の解明
3. 学会等名 第6回日本筋学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 エルクラノ ブルーノ、小野寺一成、伊藤卓治、下門大祐、岡田梨奈、勝野雅央、道勇学、祖父江元、岡野栄之、岡田洋平
2. 発表標題 Drug screening for early pathology of SBMA using disease specific iPSCs and novel biomarkers
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤卓治、小野寺一成、下門大祐、田中智史、岡田梨奈、ラシッド ムハンマド イルファヌール、道勇学、岡野栄之、岡田洋平
2. 発表標題 疾患iPS細胞による神経・筋共培養を活用した神経変性疾患の病態解析
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ラシッド ムハンマド イルファヌール、伊藤卓治、小野寺一成、道勇学、岡田洋平
2. 発表標題 Efficient and reproducible skeletal muscle differentiation from iPSCs for muscular diseases modeling
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Onodera K, Shimojo D, Yoda M, Ishihara Y, Ota A, Yano M, Miya F, Rashid MI, Ito T, Okada R, Tsunodna T, Hosokawa Y, Doyu M, Katsuno M, Okano H, Sobue G, Okada Y.
2. 発表標題 Elucidation of early pathophysiology of spinal-bulbar muscular atrophy using disease- specific iPSCs.
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Onodera K, Shimojo D, Yoda M, Ishihara Y, Ito T, Okada R, Doyu M, Katsuno M, Okano H, Sobue G, Okada Y
2. 発表標題 Pathophysiological analysis of spinal and bulbar muscular atrophy using disease-specific iPSCs.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okada Y, Okada R, Li J, Onodera K, Ito T, Okano HJ, Doyu M
2. 発表標題 The effects of hypoxia on differentiation and maturation of human induced pluripotent stem cell-derived neural progenitors.
3. 学会等名 ISSCR 2019 Annual Meeting, LosAngeles (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 iPS細胞を用いた神経疾患研究
3. 学会等名 SBMAの会 第8回医療セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 Controversy3 PDの病態はiPS細胞で再現できるか Yes -
3. 学会等名 第12回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 iPS細胞を用いた神経疾患研究
3. 学会等名 第66回 脳の医学生物学研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Onodera K, Ito T, Shimojo D, Ishihara Y, Doyu M, Katsuno M, Okano H, Sobue G, Okada Y.
2. 発表標題 Pathophysiological analysis of spinal and bulbar muscular atrophy using disease-specific iPSCs
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okada Y, Onodera K, Ito T, Shimojo D, Okada R, Ishihara Y, Tanaka S, Katsuno M, Doyu M, Sobue G, Okano H.
2. 発表標題 Pathophysiological analysis of Spinal-bulbar muscular atrophy using disease specific iPSCs.
3. 学会等名 ISSCR 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ito T, Tanaka S, Shimojo D, Doyu M, Okano H, Okada Y.
2. 発表標題 Establishment of iPSC-derived neuromuscular models for the analysis of non-cell autonomous neurodegeneration in motor neuron diseases.
3. 学会等名 ISSCR 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田洋平、小野寺一成、依田真由子、伊藤卓治、勝野雅央、道勇学、祖父江元、岡野栄之
2. 発表標題 疾患特異的iPS細胞を用いた神経変性疾患の早期病態の解明
3. 学会等名 新学術領域「脳たんぱく質老化と認知症制御」第8回班員会議・第4回リトリート
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤卓治、田中智史、下門大祐、道勇学、岡野栄之、岡田洋平
2. 発表標題 iPS細胞を用いた神経筋接合部可視化システムおよび機能評価系の構築
3. 学会等名 新学術領域「脳たんぱく質老化と認知症制御」第8回班員会議・第4回リトリート
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田洋平、小野寺一成、依田真由子、伊藤卓治、岡田梨奈、勝野雅央、道勇学、祖父江元、岡野栄之
2. 発表標題 疾患特異的iPS細胞を用いた神経変性疾患の早期病態の解明
3. 学会等名 新学術領域「脳たんぱく質老化と認知症制御」第9回班員会議
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 疾患特異的iPS細胞を用いた球脊髄性筋萎縮症の病態解明と新規治療標的の探索
3. 学会等名 2018年度6事業合同成果報告会「疾患克服への挑戦2018」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丹羽智史、佐伯将臣、新海宏明、栗本秀、平田仁、岡田洋平
2. 発表標題 末梢神経損傷におけるヒトiPS細胞由来運動神経前駆細胞を用いた運動機能再建
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤卓治、田中智史、下門大祐、道勇学、岡野栄之、岡田洋平
2. 発表標題 疾患iPS細胞による神経・筋共培養を活用した新たな病態解析システムの構築
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山岡奈央、清水一憲、今泉裕、伊藤卓治、岡田洋平、本多裕之
2. 発表標題 マイクロデバイスを用いたヒトiPS由来運動神経細胞と骨格筋細胞の三次元共培養
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

愛知医科大学医学部内科学講座（神経内科）
<https://www.aichi-med-u.ac.jp/su06/su0607/su060703/02.html>
愛知医科大学加齢医科学研究所神経iPS細胞研究部門
<https://okadalab-hp.com/>

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	岡田 洋平 (Okada Yohei) (30383714)	愛知医科大学・加齢医科学研究所・教授 (33920)	
研究分担者	伊藤 卓治 (Ito Takuji) (30794151)	愛知医科大学・加齢医科学研究所・助教 (33920)	

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
---------	---------