

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03406

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム症のミトコンドリア障害と治療薬開発

研究課題名(英文) Development of Therapeutics for Mitochondrial Impairment in Autism Spectrum Disorders

研究代表者

福永 浩司 (Fukunaga, Kohji)

東北大学・薬学研究科・名誉教授

研究者番号：90136721

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：バルプロ酸(600mg/kg)に暴露した自閉スペクトラム症(ASD)ラットを用いた。ASDラット海馬での酸化ストレス亢進はミトコンドリアの電子伝達系の酵素異常を伴っていた。ASD様の行動はアミノレブリン酸の経口投与とオキシトシンの鼻腔内投与で改善した。アミノレブリン酸による行動改善はミトコンドリア障害の改善と関連した。マイクロアレイ分析では神経伝達に関連する遺伝子がASDラットで変化した。遺伝子発現はオキシトシンで部分的に改善し、社会性行動の改善作用への関与が示された。本研究はASDの神経伝達の分子基盤を明らかにして、アミノレブリン酸とオキシトシンによる改善作用メカニズムの解明に繋がる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自閉スペクトラム症(ASD)の頻度は約1%で、男性有意に発症する難治性小児疾患である。私達はASDモデルである胎児期バルプロ酸暴露ラット(VPA暴露ラット)を用いて、脳内酸化ストレスの亢進の機序を明らかにした。天然アミノ酸であるアミノレブリン酸が酸化ストレス、ミトコンドリア障害を改善することを実証した。一方、臨床試験が実施されているオキシトシンの作用機序を遺伝子マイクロアレイ解析により明らかにした。アミノレブリン酸は天然アミノ酸であり、安全なサプリメントとして新しい改善方法を提唱した。さらに、オキシトシンの作用機序を明らかにすることで、ASDの治療法の開発に貢献した。

研究成果の概要(英文)：We used autism spectrum disorder (ASD) rats by exposure to prenatal valproic acid (VPA; 600 mg/kg, p.o.) on embryonic day (E) 12.5. The oxidative stress was increased in the hippocampus after birth. This was accompanied by aberrant enzymatic activity in the mitochondrial electron transport chain. ASD behaviors were rescued by chronic oral administration of 5-aminolevulinic acid and intranasal administration of oxytocin. 5-ALA but not OXT treatment ameliorated oxidative stress and mitochondrial dysfunction in ASD rats. Microarray analyses revealed that VPA exposure altered gene expression, a part of which is involved in key features including memory. OXT partly improved the expression of these genes, which were predicted to interact with those involved in social behaviors and hippocampal-dependent memory. Collectively, the present study documented molecular profiling in neurotransmission related to ASD and support the mechanism improved by chronic treatments with 5-ALA or OXT.

研究分野：難治性希少疾患

キーワード：難治性希少疾患 自閉スペクトラム症 ミトコンドリア障害 アミノレブリン酸 オキシトシン 酸化ストレス 海馬 記憶

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

大規模疫学調査において自閉スペクトラム症（ASD）患者におけるミトコンドリア病の有病割合は5%であり、一般の0.01%に比べて極めて高い。さらに、ミトコンドリア内膜に存在する電子伝達系の中でComplex IとV及びpyruvate dehydrogenase（PDH）の活性が有意に低下していることが患者の前頭皮質組織で確認されている。このようにミトコンドリア膜の変化や電子伝達系の流れが障害されると電子が電子伝達系から漏出し、酸素を一電子還元して O_2^- （活性酸素）を発生させ、酸化ストレスの増大が予想される。しかし、ASDモデル動物で酸化ストレスのメカニズムを解析した研究はない。

2. 研究の目的

自閉スペクトラム症（ASD）の頻度は約1%で、男性有意に発症する難治性小児疾患である。対症療法以外に根本的治療法はない。病因の一つにミトコンドリア機能異常が知られており、ミトコンドリア関連遺伝子の変異も明らかにされている。予備実験ではASDモデルである胎児期バルプロ酸暴露ラット（VPA暴露ラット）で生後8週目で海馬において、ミトコンドリアのComplex IとComplex IIの活性が低下し、ATP産生が低下すること。さらに、ASDモデル（BTBRマウス）の網羅的遺伝子解析からトレースアミン関連受容体7型（TAAR7）遺伝子が脳皮質で低下することを発見した。VPA暴露ラットではTAAR7アゴニストがASD症状を改善した。本研究では（A）ミトコンドリア機能改善薬5-アミノレブリン酸（5-ALA）のASDマウスにおけるミトコンドリア機能および社会性行動改善の機序を明らかにする。（B）5-ALAとオキシトシンによるミトコンドリア機能および社会性行動改善に関与する遺伝子を解明する。（C）自閉症者リンパ球のミトコンドリア機能がバイオマーカーになるか検証する。

3. 研究の方法

A) ミトコンドリア機能および社会性行動改善の機序：臨床で用いる予定の5-ALA+鉄剤の有効性をVPA暴露ラットで検証した。5-ALAの抗酸化作用と認知機能改善作用について調べた。同様に、VPA暴露ラットのミトコンドリア分画における電子伝達系酵素の活性を測定した。B) ミトコンドリア機能および社会性行動改善に関与する遺伝子解析：脳内遺伝子の網羅的解析を行なった。VPA暴露ラットに5-ALAを経口投与し、抗酸化ストレスあるいは神経伝達に関連する遺伝子を解析した。オキシトシンを鼻腔内投与後に神経伝達・記憶形成に関連する遺伝子を解析した。C) 自閉症患者リンパ球のミトコンドリア機能の解析：患者から単球を分離培養後に、ミトコンドリア機能をフラックスアナライザーで解析した。

4. 研究成果

A) ミトコンドリア機能および社会性行動改善の機序：VPA暴露ラットに離乳後5-ALA(30mg/kg/day)を2週間投与した。同様にオキシトシン(12 μ g/kg/day)を鼻腔内投与した。オープンフィールドで測定した社会性行動はコントロールレベルまでに改善した。海馬からミトコンドリア分画を調整して、電子伝達系の関与する酵素活性を測定した。Complex Iとcomplex II活性はVPA暴露ラットで低下し、5-ALA投与で改善した。逆に、complex IVの活性はVPA暴露ラットで上昇し5-ALA投与で改善した。しかし、オキシトシンではミトコンドリアの電子伝達系異常は改善されなかった。これらのミトコンドリア電子伝達系異常に

対する効果と相関して、海馬で見られる酸化ストレスの亢進は5-ALAで消失し、オキシトシンでは改善されなかった。

- B) ミトコンドリア機能および社会性行動改善に関与する遺伝子解析: アミノレブリン酸とオキシトシンの社会性行動改善に関与する遺伝子を同定するために、VPA暴露マウスを用いて神経機能改善に関わる遺伝子を網羅的に解析した。アミノレブリン酸の経口投与で改善する遺伝子としては eukaryotic initiation factor 2 の発現低下が回復した。一方、オキシトシン鼻腔内投与では神経伝達に関わる folate receptor 1、chloride intracellular channel 6、klotho、potassium channel member J-13、sclerostin domain containing 1 などの遺伝子の低下が改善された。オキシトシン鼻腔内投与で得られた。本成果は作用機序を解明するために重要な知見である。中でも potassium channel J-13、sclerostin domain containing 1 の遺伝子は自閉症を深く関わる ERBB4、SHANK2 と機能的に関連していることから、今後、相互作用経路を解明することは、自閉症のリスク因子を同定するために重要である。一方、アミノレブリン酸ではこれらの遺伝子発現異常は改善されなかった。
- C) 自閉症者リンパ球のミトコンドリア機能の解析: 自閉症患者のリンパ球を用いフィラックスアナライザーによるミトコンドリア機能測定システムを確立した。生存細胞数 5×10^5 以上の生細胞数を得ることにより、患者リンパ球のミトコンドリア機能を測定することができた。しかし、測定感度は採血からリンパ球分離にかかる時間に依存しており、リンパ球の分離プロセスの改善が求められる。今後は、血液を用いたバイオマーカーの探索に焦点を絞る。本研究ではアミノレブリン酸による行動改善作用がミトコンドリア障害の改善と相関することを証明した。海馬を用いたマイクロアレイ分析では記憶形成・神経伝達に関連する遺伝子が ASD ラットで低下した。低下した遺伝子発現はオキシトシンで改善し、社会性行動や記憶の改善作用への関与が示された。本研究は ASD の神経伝達の分子基盤を明らかにして、アミノレブリン酸とオキシトシンによる改善作用メカニズムの解明に繋がる。

英文要旨

We used autism spectrum disorder (ASD) rats by exposure to prenatal valproic acid (VPA; 600 mg/kg, p.o.) on embryonic day (E) 12.5. The temporal analyses analysis revealed that oxidative stress was increased in the hippocampus after birth. This was accompanied by aberrant enzymatic activity in the mitochondrial electron transport chain. ASD-like behaviors were rescued by chronic oral administration of 5-aminolevulinic acid (5-ALA; 30 mg/kg/day) and intranasal administration of oxytocin (OXT; 12 μ g/kg/day). 5-ALA but not OXT treatment ameliorated oxidative stress and mitochondrial dysfunction in ASD rats. Microarray analyses revealed that VPA exposure altered gene expression, a part of which is involved in key features including memory, developmental processes, and epilepsy. OXT partly improved the expression of these genes, which were predicted to interact with those involved in social behaviors and hippocampal-dependent memory. Collectively, the present study documented molecular profiling in neurotransmission related to ASD and support the mechanism improved by chronic treatments with 5-ALA or OXT.

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 0件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Cheng An, Wang Yi-fei, Shinoda Yasuharu, Kawahata Ichiro, Yamamoto Tetsunori, Jia Wen-bin, Yamamoto Hanae, Mizobata Tomohiro, Kawata Yasushi, Fukunaga Kohji	4. 巻 43
2. 論文標題 Fatty acid-binding protein 7 triggers α -synuclein oligomerization in glial cells and oligodendrocytes associated with oxidative stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Pharmacologica Sinica	6. 最初と最後の頁 552 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41401-021-00675-8	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 Cheng An, Jia Wenbin, Kawahata Ichiro, Fukunaga Kohji	4. 巻 9
2. 論文標題 Impact of Fatty Acid-Binding Proteins in α -Synuclein-Induced Mitochondrial Injury in Synucleinopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 560 ~ 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9050560	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 Guo Qingyun, Kawahata Ichiro, Degawa Tomohide, Ikeda-Matsuo Yuri, Sun Meiling, Han Feng, Fukunaga Kohji	4. 巻 9
2. 論文標題 Fatty Acid-Binding Proteins Aggravate Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 529 ~ 529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9050529	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 Xu Jing, Kawahata Ichiro, Izumi Hisanao, Fukunaga Kohji	4. 巻 22
2. 論文標題 T-Type Ca ²⁺ Enhancer SAK3 Activates CaMKII and Proteasome Activities in Lewy Body Dementia Mice Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6185 ~ 6185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22126185	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 Cheng An, Jia Wenbin, Kawahata Ichiro, Fukunaga Kohji	4. 巻 72
2. 論文標題 A novel fatty acid-binding protein 5 and 7 inhibitor ameliorates oligodendrocyte injury in multiple sclerosis mouse models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eBioMedicine	6. 最初と最後の頁 103582 ~ 103582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2021.103582	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 Fukui N, Yamamoto H, Miyabe M, Aoyama Y, Hongo K, Mizobata T, Kawahata I, Yabuki Y, Shinoda Y, Fukunaga K, Kawata Y.	4. 巻 Apr 13
2. 論文標題 An α -synuclein decoy peptide prevents cytotoxic α -synuclein aggregation caused by fatty acid binding protein 3.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 100663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100663	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 Kamagata Kiyoto, Chiba Rika, Kawahata Ichiro, Iwaki Nanako, Kanbayashi Saori, Maeda Kana, Takahashi Hiroto, Hirano Atsushi, Fukunaga Koji, Ikeda Keisuke, Kameda Tomoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Characterization of design grammar of peptides for regulating liquid droplets and aggregates of FUS	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86098-1	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 Jia Wenbin, Kawahata Ichiro, Cheng An, Fukunaga Kohji	4. 巻 22
2. 論文標題 The Role of CaMKII and ERK Signaling in Addiction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3189 ~ 3189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22063189	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 Degawa Tomohide, Kawahata Ichiro, Izumi Hisanao, Shinoda Yasuharu, Fukunaga Kohji	4. 巻 146
2. 論文標題 T-type Ca ²⁺ channel enhancer SAK3 administration improves the BPSD-like behaviors in AppNL-G-F/NL-G-F knock-in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.02.006	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 Matsuo Kazuya, Kawahata Ichiro, Melki Ronald, Bousset Luc, Owada Yuji, Fukunaga Kohji	4. 巻 1760
2. 論文標題 Suppression of α -synuclein propagation after intrastriatal injection in FABP3 null mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 147383 ~ 147383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2021.147383	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 Wang Yifei, Shinoda Yasuharu, Cheng An, Kawahata Ichiro, Fukunaga Kohji	4. 巻 9
2. 論文標題 Epidermal Fatty Acid-Binding Protein 5 (FABP5) Involvement in Alpha-Synuclein-Induced Mitochondrial Injury under Oxidative Stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 110 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9020110	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 Yuan Dian, Cheng An, Kawahata Ichiro, Izumi Hisanao, Xu Jing, Fukunaga Kohji	4. 巻 22
2. 論文標題 Single Administration of the T-Type Calcium Channel Enhancer SAK3 Reduces Oxidative Stress and Improves Cognition in Olfactory Bulbectomized Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 741 ~ 741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22020741	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 Kawahata Ichiro, Sekimori Tomoki, Wang Haoyang, Wang Yanyan, Sasaoka Toshikuni, Bousset Luc, Melki Ronald, Mizobata Tomohiro, Kawata Yasushi, Fukunaga Kohji	4. 巻 9
2. 論文標題 Dopamine D2 Long Receptors Are Critical for Caveolae-Mediated -Synuclein Uptake in Cultured Dopaminergic Neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 49 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9010049	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 Jia Wenbin, Wilar Gofarana, Kawahata Ichiro, Cheng An, Fukunaga Kohji	4. 巻 58
2. 論文標題 Impaired Acquisition of Nicotine-Induced Conditioned Place Preference in Fatty Acid-Binding Protein 3 Null Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 2030 ~ 2045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-020-02228-2	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 Cheng An, Kawahata Ichiro, Fukunaga Kohji	4. 巻 8
2. 論文標題 Fatty Acid Binding Protein 5 Mediates Cell Death by Psychosine Exposure through Mitochondrial Macropores Formation in Oligodendrocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 635 ~ 635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines8120635	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 Kojima Kazuhiro, Kawahata Ichiro, Izumi Hisanao, Yoshihara Sei-ichi, Oki Katsuyuki, Fukunaga Kohji	4. 巻 9
2. 論文標題 Intranasal Administration of Conditioned Medium from Cultured Mesenchymal Stem Cells Improves Cognitive Impairment in Olfactory Bulbectomized Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advances in Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 47 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/aad.2020.93004	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 Yabuki Yasushi, Liu Jiaqi, Kawahata Ichiro, Izumi Hisanao, Shinoda Yasuharu, Koga Kohei, Ueno Shinya, Shioda Norifumi, Fukunaga Kohji	4. 巻 21
2. 論文標題 Anti-Epileptic Effects of FABP3 Ligand MF1 through the Benzodiazepine Recognition Site of the GABAA Receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5525 ~ 5525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21155525	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 Izumi Hisanao, Kawahata Ichiro, Shinoda Yasuharu, Helmstetter Fred J., Fukunaga Kohji	4. 巻 21
2. 論文標題 SAK3 Administration Improves Spine Abnormalities and Cognitive Deficits in AppNL-G-F/NL-G-F Knock-in Mice by Increasing Proteasome Activity through CaMKII/Rpt6 Signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3833 ~ 3833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21113833	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 Kazuya Matsuo, Yasushi Yabuki, Kohji Fukunaga	4. 巻 168
2. 論文標題 5-aminolevulinic acid inhibits oxidative stress and ameliorates autistic-like behaviors in prenatal valproic acid-exposed rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 107975-107992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2020.107975	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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Kohji Fukunaga
2. 発表標題 Alzheimer disease-related memory deficits are associated with the decreased proteasome activity by impaired CaMKII/Rpt6 signaling
3. 学会等名 第14回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kohji Fukunaga, Ichiro Kawahata
2. 発表標題 Alzheimer disease-related memory deficits are associated with the decreased proteasome activity by impaired CaMKII/Rpt6 signaling
3. 学会等名 第14回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kawahata I, Hoshino K, Hasegawa K, Ichinose H, Kobayashi K and Fukunaga K
2. 発表標題 Novel therapeutic targets for Parkinson 's disease and movement disorders.
3. 学会等名 AAT-AD/PD 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kawahata I and Fukunaga K
2. 発表標題 Novel regulatory mechanism for tyrosine hydroxylase gene expression and its ubiquitin-proteasomal degradation.
3. 学会等名 第14回プロテインホスファターゼ国際カンファレンス (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松尾 和哉、篠田 康晴、福永 浩司
2. 発表標題 自閉スペクトラム症ラットにおける脳内酸化ストレスと自閉症様行動の関連性
3. 学会等名 第93回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~brain/index-j.html>

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	松崎 秀夫 (Matsuzaki Hideo) (00334970)	福井大学・子どものこころの発達研究センター・教授 (13401)	
研究分担者	川畑 伊知郎 (Kawahata Ichiro) (30579743)	東北大学・薬学研究科・特任准教授 (11301)	
研究分担者	篠田 康晴 (Shinoda Yasuharu) (70806405)	福岡大学・医学部・講師 (37111)	

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