

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K05699

研究課題名(和文) リボソーム不活性化タンパク質を網羅的かつ強力に阻害する新規薬剤の開発

研究課題名(英文) Development of powerful and exhaustive inhibitors for ribosome-inactivating proteins

研究代表者

齋藤 良太 (Saito, Ryota)

東邦大学・理学部・教授

研究者番号：90327974

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：L-フェニルアラニン、L-チロシン及びこれらの誘導体で修飾したプテリン-7-カルボキサミドを阻害剤としてRTAに取り込ませると、2分子の阻害剤がRTAの一次ポケットと二次ポケットに1つずつ取り込まれることを明らかにした。一方、トリペプチド含有プテリン-7-カルボキサミドを阻害剤に用いた場合、プテリン環が一次ポケットと強く相互作用するだけでなく、Lysの側鎖末端の芳香環部分が二次ポケットに取り込まれていることが分かった。詳細な構造解析により、RTAのTyr80及びAsn122のコンフォメーション変化ならびにAsn78との相互作用が、二次ポケットへの阻害剤取り込みの引き金となることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、リシン毒素A鎖(RTA)活性部位中の2つのポケットを同時に塞ぐ有機小分子阻害剤を初めて開発した。さらに、2つのポケットを塞ぐために必要な阻害剤ならびにタンパク質の構造情報も明らかにした。これらの化合物が高いRTA阻害活性を示したことから、これまで未解明であった学術的な問い「高RTA阻害活性化合物の開発に必要な構造情報」に対して世界で初めて明確な解答を出すことができた。さらに、本研究の成果によって、RTA阻害剤の開発が飛躍的に発展するだけでなく、RTAと同じ作用機序で毒性を発現する毒素タンパク質に関わるすべての中毒の治療薬開発の飛躍的な発展に繋がると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we discovered that pterin-7-carboxamides with aromatic L-amino acid pendants interacted with the active site of RTA in a 2-to-1 mode, where one inhibitor molecule bound to the primary pocket and the second one entered the secondary pocket in the active site of RTA. We also found that pterin-7-carboxamide with GlyPheLys(Z) pendant interacts with the two pockets in the active site of RTA simultaneously to exhibit good RTA inhibitory activity. X-ray crystallographic analysis of inhibitor/RTA complexes revealed that the conformational changes of Tyr80 and Asn122 as well as an interaction with Asn78 in RTA were critical for triggering the entry of inhibitor molecules into the secondary pocket of the RTA active site.

研究分野：生物有機化学

キーワード：pterin-7-carboxamide リシン毒素A鎖阻害剤 X線結晶構造解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リシン (ricin) はトウゴマの種子から抽出される猛毒のタンパク質であり、バイオテロに利用される恐れが高いにも関わらず有効な解毒剤は未だ存在しないため、その阻害剤の開発が強く望まれていた。

リシンは、リボソーム不活性化能を有する A 鎖と、レクチン B 鎖がジスルフィド結合で繋がった構造をしており、B 鎖が細胞膜表面に結合し、エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれた後 A 鎖が切り離され、この遊離した A 鎖がタンパク質合成に必須な 28S rRNA 中の 4324 番目のアデニンを切断することでタンパク質合成を停止させ毒性を発現している。

このリシン A 鎖 (Ricin Toxin A-chain: RTA) の活性部位は、基質アデニンを取り込む第 1 ポケットと、隣接のグアニンを取り込む第 2 ポケットで構成されていることがわかっている。この活性部位周辺の構造は、赤痢菌が産出するシガトキシンや、腸管出血性大腸菌 O-157 が作るベロ毒素と同様であるため、RTA 阻害剤はこれらの解毒剤にもなり得ると考えられ、このことから RTA 阻害剤の開発が強く望まれていた。

RTA 立体構造の報告以降、その活性部位の構造情報に基づいた阻害剤開発が国内外で精力的に進められ、多くの阻害剤候補化合物が提案されたが、何れも実際の阻害活性は低かった。

これに対し筆者らは、ペプチド側鎖含有プテリン誘導体が高い RTA 阻害活性を示すことを見出した。ドッキングスタディにより、この高い RTA 阻害発現の要因として、活性部位近傍のアミノ酸残基の一部の配座が変化している可能性が示唆された。しかし、この新規阻害剤と RTA の複合体の実際の立体構造は解明されておらず、合理的な高活性阻害剤開発に必要な構造情報は何か、という学術的「問い」が未解明のままであった。

また、筆者らの開発した化合物も含め、これまで提案されてきたほとんどの RTA 阻害剤は RTA の第 1 ポケットとのみ相互作用しており、第 2 ポケットも同時に塞ぐ阻害剤の開発例はほとんどなかった。より高い RTA 阻害能を有する化合物の開発には、この第 2 ポケットとの相互作用も重要であると指摘されているが、それを実現するための阻害剤ならびに RTA の構造情報については全く解明されていなかった。

2. 研究の目的

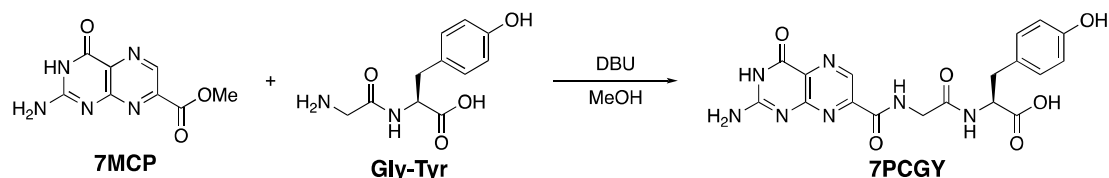
本研究では、(1) 我々が開発したプテリン-7-カルボキサミドが高い RTA 阻害活性を示した要因 (構造的証拠) を X 線結晶構造解析によって明らかにする、(2) RTA 第 2 ポケットと相互作用可能な阻害剤の開発ならびに第 2 ポケットとの相互作用を可能にする構造因子の解明、を目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 高い RTA 阻害活性を示したプテリン-7-カルボキサミドと RTA との共結晶をハンギング・ドロップ法によって作成し、得られた共結晶の X 線結晶構造解析を行なった。
- (2) 筆者らの先行研究を基にして、RTA 第 2 ポケットとの相互作用が期待されるプテリン-7-カルボキサミドを設計・合成し、その RTA 阻害活性をルシフェラーゼアッセイ法を用いて測定した。さらに RTA 共結晶を作成し、その X 線結晶構造解析を行なった。

4. 研究成果

- (1) プテリン系 RTA 阻害剤のうち最も RTA 阻害活性が高い化合物 (7PCGY) を、既報に従い、メタノール中、DBU の存在下、7-メトキシカルボニルプテリン (7MCP) とグリシル-L-チロシン (Gly-Tyr) をエステル-アミド交換反応させることにより合成した (Scheme 1)。



Scheme 1

合成した 7PCGY を含む RTA 結晶を作製し、X 線結晶構造解析を行った。得られた 7PCGY/RTA 複合体の立体構造を Figure 1A に示す。結晶構造を詳細に観察したところ、7PCGY のプテリン環は RTA の第 1 ポケットに結合し (Figure 1B)、Val81、Gly12、Tyr123、Arg180 と水素結合し、さらに Tyr123 と芳香族 () 相互作用していることがわかった (Figure 1C)。また、7PCGY のチロシン部分のベンゼン環が Trp211 と T 型相互作用をしており (Figure 1C) これによって Tyr80 のコンフォメーションが、阻害剤を含まないときの Tyr80 のコンフォメーション (Figure 1D) から大きく変化していた。そして、この Tyr80 の配座変化に伴い、まるで第 2

ポケットのゲートを開けるかのように、Asn122 が Tyr80 に接近するように移動して Tyr80 と水素結合を形成することがわかった。さらに、7PCGY のフェノール性水酸基が RTA 第 2 ポケット入り口付近の Asn78 と水素結合し、これに付随して Asn209 と相互作用していることがわかった (Figure 1C)。これらの相互作用は、7PCGY よりも活性の低い 7PCGF では観察されていない (Figure 1E)。これらの結果から、高い RTA 阻害活性を得るためには、Tyr80 と Asn122 のコンフォメーション変化、および阻害剤と RTA のさらなる相互作用が必要であることが示唆された。

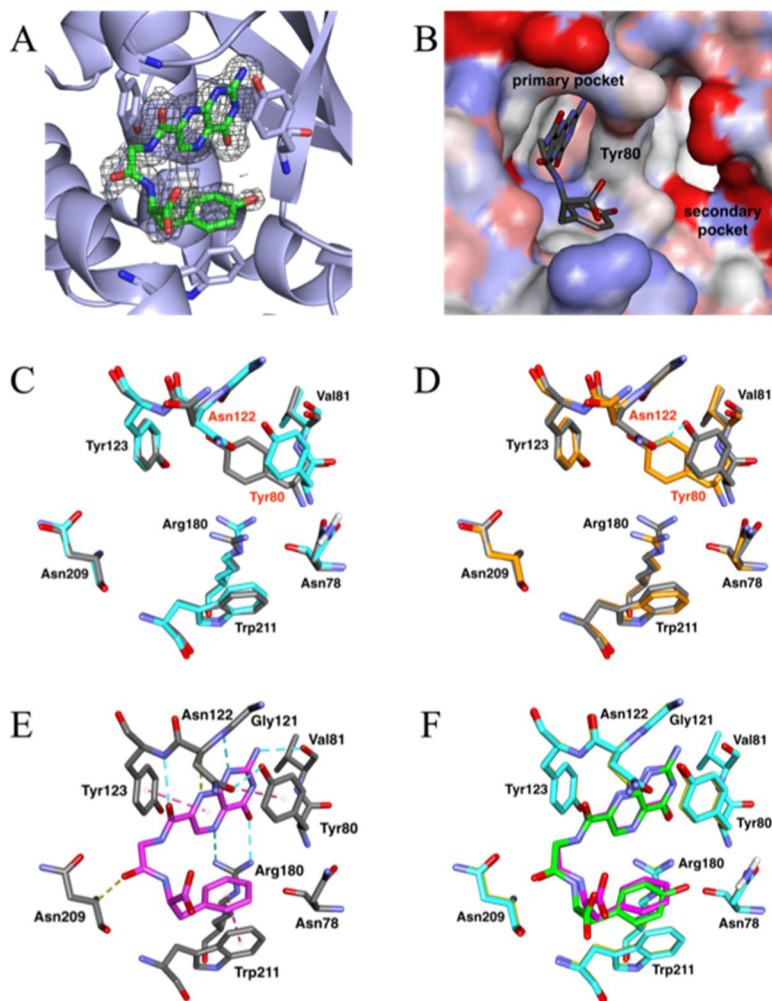


Figure 1. プテリン系阻害剤存在下及び非存在下におけるリシン・トキシン A 鎖(RTA)の X 線結晶構造: (A) *N*-(pterin-7-carbonyl)glycyl-L-tyrosine(7PCGY)の電子密度マップ; (B) 7PCGY/RTA 複合体の X 線結晶構造 (RTA を原子電荷マップで表示); (C) 7PCGY/RTA 複合体の結晶構造から観察された RTA の触媒一次ポケットにおける 7PCGY の相互作用 (通常の水素結合は水色破線、CH とカルボニル酸素間の水素結合は黄色破線、芳香族 (- および T 型) 相互作用は紫破線で表示); (D) 7PCGY/RTA (灰色) とリガンドを持たない RTA (PDBID: 1RTC, オレンジ) の結晶構造の重ね合わせ; (E) 7PCGF/RTA 複合体の X 線結晶構造 (PDBID: 4HUO) (通常の水素結合は水色破線、CH とカルボニル酸素間の水素結合は黄色破線、芳香族 (- および T 型) 相互作用は紫破線で表示); (F) 7PCGY/RTA と 7PCGF/RTA の結晶構造の比較 (7PCGY/RTA : 灰色, 7PCGF/RTA : 青色)

(2) L-チロシンで修飾したプテリン-7-カルボキサミド (**1**) を合成し、この阻害剤と RTA との共結晶を作成した。得られた共結晶の X 線結晶構造解析を行なったところ、1 分子の **1** が第 1 ポケットに結合し、さらにもう 1 分子の **1** が第 2 ポケットに入る 2 対 1 モードで RTA に取り込まれることを明らかにした (Figure 2)。これは、RTA の第 2 ポケットに有機小分子阻害剤が結合した最初の例である。阻害剤 **1**/RTA 共結晶の構造をより詳細に解析したところ、**1** の取り込みに伴い、RTA の Tyr80 及び Asn122 のコンフォメーションが大きく変化し、且つ第 2 ポケットに取り込まれた **1** が第 2 ポケットの入り口付近の Asn78 と水素結合していることがわかった。いくつかの他の芳香族-L-アミノ酸で修飾したプテリン-7-カルボキサミドにおいても同様の挙動が観測された。

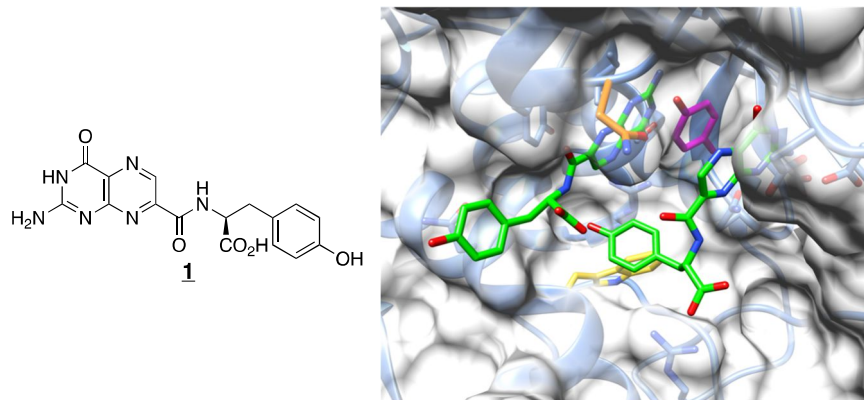


Figure 2. 化合物 1 の構造と 1/RTA 複合体の結晶構造 (Tyr80 : 紫, Asn122 : オレンジ, Trp211 : 黄色).

さらに、トリペプチドで修飾したプテリン-7-カルボキサミド(2)を阻害剤として RTA との共結晶を作成し、その X 線結晶構造解析を行なったところ、1と同様にプテリン環が第 1 ポケットと強く相互作用し、且つ Lys の側鎖末端のアリール基部分が第 2 ポケットに取り込まれており、1 分子で 2 つのポケットを同時に塞いでいることが分かった(Figure 3)。これまで 1 分子で 2 つのポケットを同時に塞ぐ有機小分子 RTA 阻害剤の例はなく、これが世界初の例である。この 2/RTA の共結晶においても、1 の場合と同様に Tyr80 及び Asn122 の構造変化ならびに第 2 ポケットの入り口付近の Asn78 との水素結合が観測された。この阻害剤の RTA 阻害活性を評価したところ、 $IC_{50} = 33\mu M$ と高い阻害活性を示した。

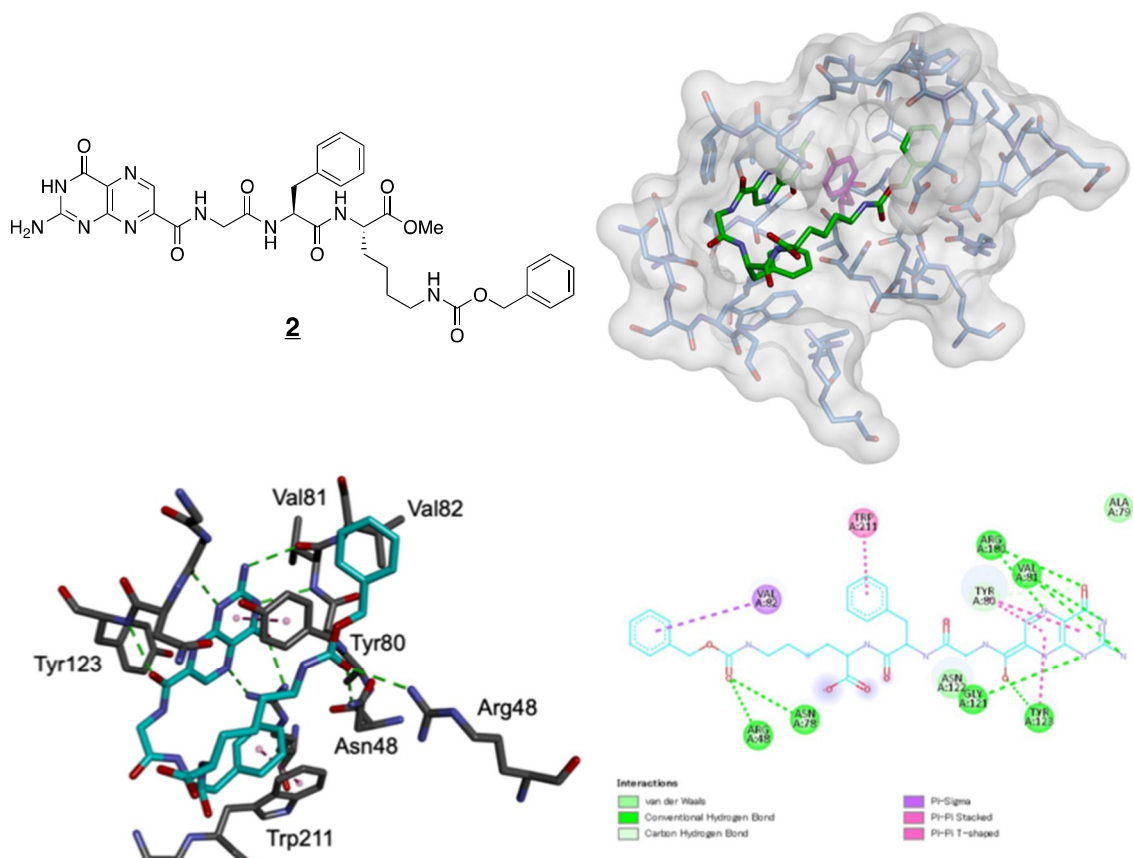


Figure 3. 化合物 2 の構造 (上段左), 2/RTA 複合体の結晶構造 (上段右), 及び 2-RTA 間の相互作用 (下段)。

(1)及び(2)の結果から、RTA の Tyr80 及び Asn122 のコンフォメーション変化ならびに Asn78 との相互作用が、第 2 ポケットへの阻害剤取り込みの引き金となる重要な因子であることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Goto Masaru, Sakamoto Natsumi, Higashi Shoko, Kawata Rena, Nagatsu Kazuki, Saito Ryota	4. 巻 38
2. 論文標題 Crystal structure of ricin toxin A chain complexed with a highly potent pterin-based small-molecular inhibitor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 219038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14756366.2023.2219038	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 Saito Ryota, Goto Masaru, Katakura Shun, Ohba Taro, Kawata Rena, Nagatsu Kazuki, Higashi Shoko, Kurisu Kaede, Matsumoto Kaori, Ohtsuka Kouta	4. 巻 17
2. 論文標題 Pterin-based small molecule inhibitor capable of binding to the secondary pocket in the active site of ricin-toxin A chain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0277770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0277770	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 Goto Masaru, Higashi Shoko, Ohba Taro, Kawata Rena, Nagatsu Kazuki, Suzuki Saori, Anslyn Eric V., Saito Ryota	4. 巻 627
2. 論文標題 Conformational change in ricin toxin A-Chain: A critical factor for inhibitor binding to the secondary pocket	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.08.008	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 Ma Yue, Wakabayashi Yuki, Watatani Naruyuki, Saito Ryota, Hirokawa Takatsugu, Tera Masayuki, Nagasawa Kazuo	4. 巻 19
2. 論文標題 Vinyl naphthalene-bearing hexaoxazole as a fluorescence turn-on type G-quadruplex ligand	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 8035~8040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ob01500a	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 Kanno Yuichiro, Saito Nao, Saito Ryota, Kosuge Tomohiro, Shizu Ryota, Yatsu Tomofumi, Hosaka Takuomi, Nemoto Kiyomitsu, Kato Keisuke, Yoshinari Kouichi	4. 巻 419
2. 論文標題 Differential DNA-binding and cofactor recruitment are possible determinants of the synthetic steroid YK11-dependent gene expression by androgen receptor in breast cancer MDA-MB 453?cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 113333 ~ 113333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2022.113333	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 Higashi Shoko, Uno Sota, Ohsuga Yui, Noumi Maiko, Saito Ryota	4. 巻 61
2. 論文標題 Palladium-catalyzed cross-coupling of aroyl chlorides with aryl stannanes in the presence of triethylsilane: Efficient access to aromatic ketones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 152466 ~ 152466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2020.152466	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 Iizaka Yohei, Kanai Hiroshi, Suzuki Tomoko, Maruyama Yuna, Kurita Misa, Sano Momoho, Watanabe Arisa, Fukumoto Atsushi, Saito Ryota, Anzai Yojiro	4. 巻 104
2. 論文標題 Artificial control of the multistep oxidation reactions catalyzed by the cytochrome P450 enzyme RosC	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Microbiology and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 3403 ~ 3415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00253-020-10481-7	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 Ono Mana, Abe Shouki, Higai Koji, Higashi Shoko, Saito Setsuo, Saito Ryota	4. 巻 51
2. 論文標題 An improved and practical synthesis route to antiproliferative (\pm)-shikonin and its acyl derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synthetic Communications	6. 最初と最後の頁 738 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00397911.2020.1853171	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 Kubota Tatsuya, Kurihara Erika, Watanabe Kazuya, Ogata Kohei, Kaneko Ryosuke, Goto Masaru, Ohshima Toshihisa, Yoshimune Kazuaki	4. 巻 5
2. 論文標題 Conformational changes in the catalytic region are responsible for heat-induced activation of hyperthermophilic homoserine dehydrogenase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03656-7	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 Nguyen Thuy Minh, Goto Masaru, Noda Shohei, Matsutani Minenosuke, Hodoya Yuki, Kataoka Naoya, Adachi Osao, Matsushita Kazunobu, Yakushi Toshiharu	4. 巻 203
2. 論文標題 The 5-Ketofructose Reductase of <i>Gluconobacter</i> sp. Strain CHM43 Is a Novel Class in the Shikimate Dehydrogenase Family	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bacteriology	6. 最初と最後の頁 e0055820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JB.00558-20	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 Shimekake Yuya, Hirato Yuki, Funabashi Rikako, Okazaki Sayoko, Goto Masaru, Furuichi Takehiro, Suzuki Hideyuki, Kera Yoshio, Takahashi Shouji	4. 巻 76
2. 論文標題 X-ray structure analysis of a unique <i>D</i> -amino-acid oxidase from the thermophilic fungus <i>Rasamsonia emersonii</i> strain YA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Crystallographica Section F Structural Biology Communications	6. 最初と最後の頁 517 ~ 523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1107/S2053230X20013333	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 Ito Tomokazu, Matsuoka Mai, Goto Masaru, Watanabe Soichiro, Mizobuchi Taichi, Matsushita Kazuma, Nasu Ryoma, Hemmi Hisashi, Yoshimura Tohru	4. 巻 1868
2. 論文標題 Mechanism of eukaryotic serine racemase-catalyzed serine dehydration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics	6. 最初と最後の頁 140460 ~ 140460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbapap.2020.140460	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13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 後藤勝・河田麗菜・永津和輝・片倉駿・栗栖楓・東翔子・齋藤良太
2. 発表標題 リシン毒素A鎖のコンフォメーション変化：活性部位に隣接する二次ポケットへの阻害剤取込みを可能にする重要因子
3. 学会等名 第20回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川田純奈・後藤勝・齋藤良太
2. 発表標題 2位に水素結合性アロイル基を導入した Botryllazine B類の合成とアルドース還元酵素阻害活性
3. 学会等名 第103日本化学会春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 白井祐生・後藤勝・齋藤良太
2. 発表標題 2位をアリールスルホニル基及びアリールスルフィニル基で修飾した Botryllazine B 類縁体の合成とアルドース還元酵素阻害活性
3. 学会等名 第103日本化学会春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大庭麟太郎・吉川豊・内藤行喜・安井裕之・齋藤良太
2. 発表標題 4位及び4,5位にアルキル基を有する新規3-ヒドロキシチアゾール-2(3H)チオン類及びそれらの亜鉛錯体の合成とインスリン様活性
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川田純奈・後藤勝・齋藤良太
2. 発表標題 Botryllazine B誘導体のアルドース還元酵素阻害に関する構造活性相関: 2-ベンゾイル基上の置換基効果
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栗栖 楓・坂本 奈津美・東 翔子・後藤 勝・齋藤 良太
2. 発表標題 フタルイミドで修飾したアミノ酸残基を末端に有するトリペプチド含有プテリン誘導体のリシン毒素 A 鎖阻害能評価
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大庭 太郎・栗栖 楓・坂本 奈津美・東 翔子・齋藤 良太・後藤 勝
2. 発表標題 リシンAサブユニット新規阻害剤の結合メカニズム
3. 学会等名 2021年度日本結晶学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野連太郎, 小東陽, 後藤勝, 片岡尚也, 松下一信, 薬師寿治
2. 発表標題 Gluconobacter属酢酸菌の第二級アルコール酸化酵素の構造と生理学的役割
3. 学会等名 日本農芸化学会西日本・中四国・関西支部 2021年度合同鹿児島大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保田達哉, 後藤勝, 大島敏久, 吉宗一晃
2. 発表標題 超好熱アーキア由来ホモセリン脱水素酵素の熱処理による活性化と構造変化
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅悠介, 鈴木琉奈, 東翔子, 後藤勝, 大庭太郎, 平戸祐喜, 谷川実, 加藤千明, 西村克史
2. 発表標題 好冷好圧性細菌 <i>Shewanella violacea</i> DSS12 由来アラニンラセマーゼの構造と性
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平戸 祐喜, 森谷 華子, 谷川 実, 西村 克史, 後藤 勝
2. 発表標題 D型アミノ酸不斉合成酵素の基質認識機構
3. 学会等名 2021年度日本結晶学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片倉駿, 東翔子, 後藤勝, 齋藤良太
2. 発表標題 トリペプチド側鎖を有する新規プテリン-7-カルボキサミド類の合成とリシン毒素A鎖阻害活性評価
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 納見舞子, 宇野惣太, 東翔子, 後藤勝, 齋藤良太
2. 発表標題 Botryllazine B 誘導体の合成と選択的アルドース還元酵素阻害能評価
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
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	後藤 勝 (Goto Masaru) (80379289)	東邦大学・理学部・准教授 (32661)	

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