

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07474

研究課題名（和文）脂肪酸の質的变化を介した核内受容体によるNASH発症機構の解明

研究課題名（英文）Mechanism of NASH pathogenesis by nuclear receptors through qualitative changes in fatty acids

研究代表者

井上 裕介（Inoue, Yusuke）

群馬大学・大学院理工学府・教授

研究者番号：90304302

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は肝硬変や肝癌に進行する悪性疾患であるが、その治療薬もない。核内受容体HNF4 α の肝臓特異的欠損マウス（KOマウス）はNASHを発症するが、KOマウスとPPAR α 欠損マウスを交配させダブル欠損マウスではNASHが改善された。そこでKOマウスはPPAR α の活性化によりNASHを発症することが分かった。そして、その活性化には肝臓の脂肪酸の組成が変化していることが明らかになった。特にオレイン酸の増加がPPAR α を活性化することが証明された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、脂肪酸組成の変化による核内受容体PPAR α の活性化による非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の新しい発症機構が解明できた。本研究で得られた知見は、2つの核内受容体であるHNF4 α とPPAR α のシグナルカスケードに着目したNAFLD/NASHの新しい診断・治療法の開発に貢献できることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a malignant disease that progresses to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, for which there is no cure. Mice with liver-specific deficiency of the nuclear receptor HNF4 α (KO mice) develop NASH, but NASH was ameliorated in double-deficient mice by crossing KO mice with PPAR α -deficient mice. Therefore, KO mice develop NASH due to PPAR α activation. The activation was found to be accompanied by changes in the composition of fatty acids in the liver. In particular, an increase in oleic acid was proven to activate PPAR α .

研究分野：病態生化学

キーワード：脂肪肝 核内受容体 脂肪酸 繊維化

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は良性の脂肪肝から進展し、肝硬変や肝臓癌に進行する悪性疾患であるが、その発症機構は不明で治療薬もない。申請者は、肝臓のマスター因子である核内受容体 HNF4 α の肝臓特異的欠損マウス (*Hnf4a*^{Hep} マウス) が脂肪肝から酸化ストレスや線維化の亢進を経て NASH を発症し、生後 8 週程で死に至ることを明らかにした。しかし、*Hnf4a*^{Hep} マウスの NASH 発症機序の全容解明には至っていない。*Hnf4a*^{Hep} マウスでは核内受容体 PPAR α の標的遺伝子の多くが発現上昇しているため、PPAR α の活性化が予想された。そこで、*Hnf4a*^{Hep} マウスと PPAR α 欠損マウスを交配させダブル欠損マウスを作製した結果、NASH が改善され、1 年以上延命した。従って、*Hnf4a*^{Hep} マウスの NASH 発症には、(1) HNF4 α の標的遺伝子の発現低下による直接的な原因と、(2) PPAR α の活性化による間接的な原因に起因することが示唆される。申請者は現在までに *Hnf4a*^{Hep} マウスでは以下のことを明らかにしている。

- ① アポリポタンパク質とトリグリセリド輸送タンパク質の発現低下
- ② 脂肪酸取り込みをする FATP1 と CD36 と脂肪滴を伸長する CIDEA の顕著な発現上昇
- ③ miR-194 と miR-455 の発現低下に伴う PGC1 α と線維化に関与する RTN4 の発現上昇
- ④ 肝臓の脂肪酸組成の顕著な変化と、脂肪酸不飽和化酵素と伸長酵素の顕著な発現増加

Hnf4a^{Hep} マウスの NASH 発症機構の解明のキーポイントは、PPAR α の活性化機構を明らかにすることである。脂肪酸は PPAR α のリガンドであり、*Hnf4a*^{Hep} マウスでは脂肪酸組成の変化が認められる。*Hnf4a*^{Hep} マウスでは、脂肪酸不飽和化酵素と伸長酵素の発現増加が脂肪酸の質的な変化を及ぼして PPAR α を活性化していると推測した。

2. 研究の目的

Hnf4a^{Hep} マウスにおける PPAR α の活性化を介した NASH 発症機構を解明することを目的とし、将来的な NASH 治療薬開発の基盤とするために、以下の課題達成を目指す。

- (1) *Hnf4a*^{Hep} マウスでの PPAR α 活性化機構の解明
- (2) HNF4 α から miR-194 と miR-455 経路を介した NASH 発症への関与の解明

3. 研究の方法

(1) 肝臓の総脂質中の脂肪酸組成を GC/MS で解析し、定量した。このうち、このうち、*Hnf4a*^{Hep} マウスで減少した C18:0 と増加した C18:1 について、PPAR α の標的遺伝子である *Fatp1* 遺伝子のプロモーター解析を行った。また、*Hnf4a*^{Hep} マウスで発現上昇する脂肪酸伸長酵素 (*Elovl7*) についてもプロモーター解析を行った。

(2) miR-192, 194, 455 の標的遺伝子を同定するために、Huh7 細胞にこれらの miRNA を導入し、RNA seq により網羅的な発現解析を行った。この結果をもとに、Hu7 と HepG2 細胞で共通してこれらの miRNA の導入により発現変化する遺伝子を RT-qPCR で同定した。さらに、RIP アッセイによりこれらの miRNA の結合する標的遺伝子を同定した。

4. 研究成果

(1) *Hnf4a*^{Hep} マウスにおける PPAR α の活性化が肝臓の脂肪酸組成による可能性がある。そこで、*Hnf4a*^{Hep} マウスの肝臓から総脂質を抽出し、脂肪酸組成を測定した (図 1)。この結果、使用した 39 種の脂肪酸のうち、17 種の脂肪酸が肝臓で測定可能なレベルで検出された (図 1A)。

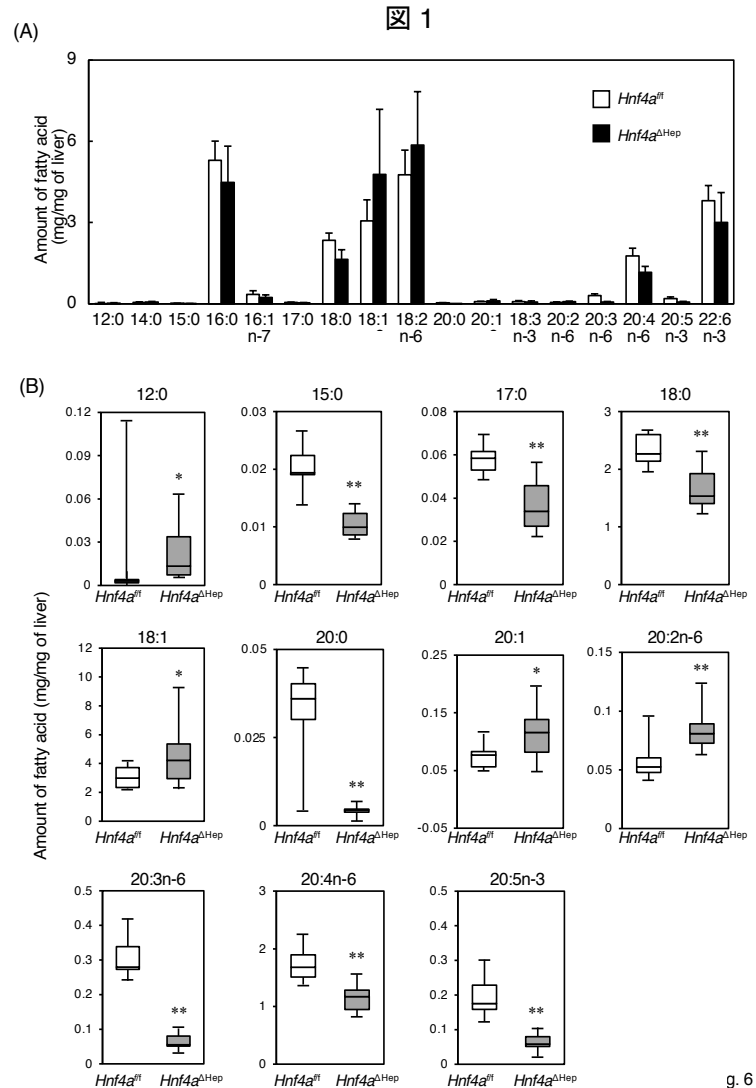
Hnf4a^{ΔHep} マウスでは4つの脂肪酸が増加し、7つの脂肪酸が減少した(図1B)。このうち、C18:0は *Hnf4a*^{ΔHep} マウスで減少し、C18:1が有意に増加していた。また、C18:0に対するC18:1の比率(C18:1/C18:0)は、コントロールマウス(*Hnf4a*^{fl/fl} マウス)に比べ *Hnf4a*^{ΔHep} マウスで増加していた(*Hnf4a*^{ΔHep} マウス; 2.87 ± 1.16 vs. *Hnf4a*^{fl/fl} マウス; 1.32 ± 0.35)。

次に脂肪酸デサチュラーゼとエロンガーゼの発現を解析した。脂肪酸デサチュラーゼについては、*Hnf4a*^{fl/fl} マウスに比べ、*Hnf4a*^{ΔHep} と *Hnf4a*^{ΔHep}/*Ppara*^{-/-} マウスの *Fads2* と *Fads6* の発現は著しく減少していた。また、*Fads3* の発現のみ、*Hnf4a*^{ΔHep} マウスで増加、*Hnf4a*^{ΔHep}/*Ppara*^{-/-} マウスで減少という相反する結果が得られた。脂肪酸エロンガーゼである ELOVL1-7 については、*Hnf4a*^{fl/fl} マウスと比較して、*Hnf4a*^{ΔHep} と *Hnf4a*^{ΔHep}/*Ppara*^{-/-} マウスでは *Elovl1*、*Elovl2*、*Elovl5* の発現が著しく低下し、*Elovl3* の発現がほとんど検出できなかった。逆に、*Elovl7* の発現は、*Hnf4a*^{ΔHep} と *Hnf4a*^{ΔHep}/*Ppara*^{-/-} マウスで大きく増加した。そこで、*Elovl7* の発現制御について解析した結果、野生型マウス(*Ppara*^{+/+} マウス)の *Elovl7* の発現は PPARα アゴニストの投

与により増加したが、アゴニストを投与した *Ppara*^{-/-} マウスでは誘導が見られなかったため(図2A)、*Elovl7* は新規 PPARα 標的遺伝子であることが分かった。しかし、*Hnf4a*^{ΔHep}/*Ppara*^{-/-} マウスでは *Elovl7* の発現が *Hnf4a*^{ΔHep} マウスと同様に高くなったことから、*Elovl7* は HNF4α によって負の制御を受けると考えられる。しかし、Huh7 と HepG2 細胞では、HNF4α の過剰発現と抑制により *Elovl7* の発現は変化しなかった(図2B)。さらに *Elovl7* のプロモーター解析から、*Elovl7* は PPRE3 を介して PPARα により直接転写活性化されることが示された(図2C)。

Hnf4a^{ΔHep} マウスにおける PPARα の活性化には C18:0 と C18:1 の変動が関与していると推測し、PPARα の標的遺伝子である *Fatp1* プロモーターを用いて C18:0 と C18:1 添加時の *Fatp1* の転写活性化能について検討した。PPARα と RXRα を共発現させた時に、C18:0 と C18:1 をそれぞれ添加すると、さらなる転写活性化が認められた(図3A)。また、C18:0 を添加した場合と C18:1 を添加した場合では、C18:1 を添加した場合の方がより強い転写活性化を示した。このことから、*Hnf4a*^{ΔHep} マウスでは、C18:1 がより大きな PPARα 活性化作用を有していることが分かった。

さらに、C18:0 と C18:1 の比率の違いで転写活性化能の違いが認められるかどうかを解析した



(図 3B)。より高い C18:1/C18:0 比 (C18:1 : C18:0=3:1) では、等しい C18:1/C18:0 比 (C18:1 : C18:0=1:1) よりも有意に高い転写活性化能を示した。脂肪酸組成解析から、*Hnf4a*^{ΔHep} マウスでは C18:1 と C18:0 の比率が約 3:1 に増加しているため、*Hnf4a*^{ΔHep} マウスでは C18:1/C18:0 の増加が少なくとも PPAR α 活性化に寄与していることが示唆された。

また、RNA seq、RT-qPCR、RIP アッセイにより、miR-192、miR-194、miR-455 の標的遺伝子を絞り込み、さらにこれらの遺伝子のルシフェラーゼアッセイにより、miR-192、miR-194、miR-455 の新規標的遺伝子を約 20 種類同定することができた。これらの標的遺伝子の多くは細胞の悪性化に関与する遺伝子であったため、*Hnf4a*^{ΔHep} マウス肝臓における miR-192、miR-194、miR-455 の発現低下は NASH の悪性化に寄与していることが示唆された。

図 2

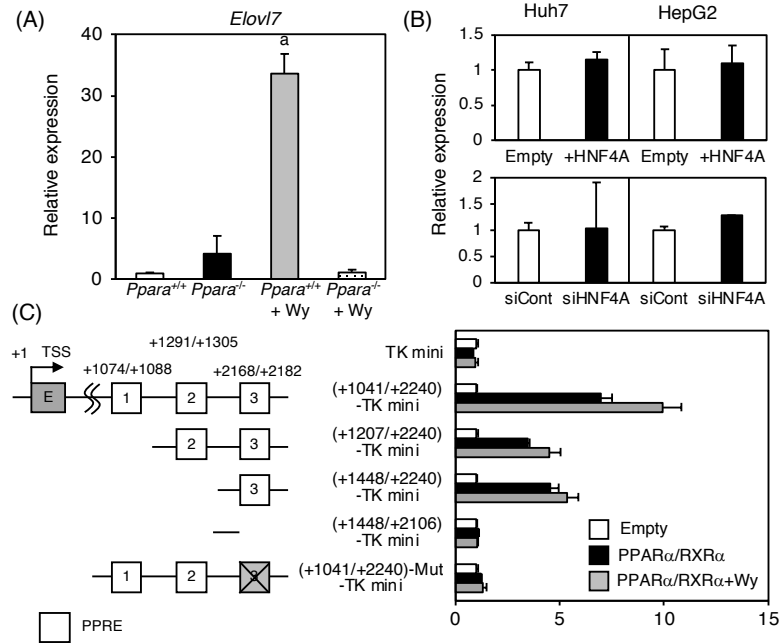
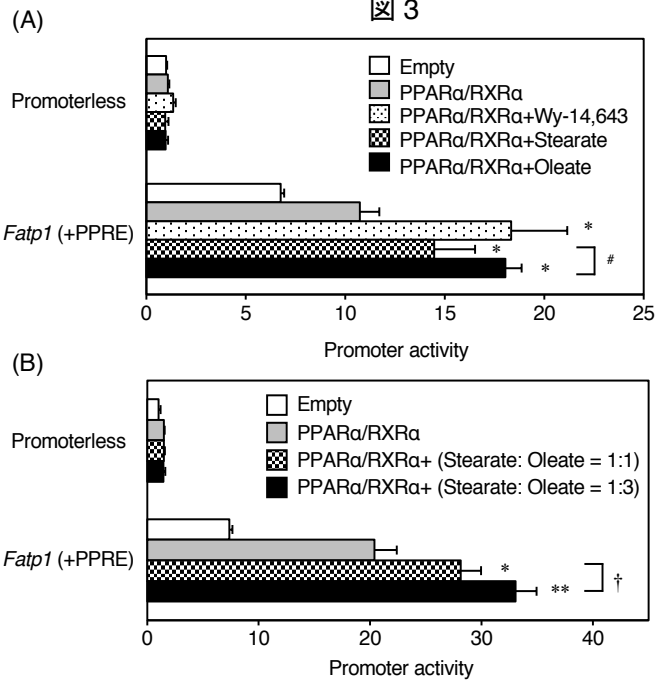


図 3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kasano-Camones CI, Takizawa M, Iwasaki W, Sasaki S, Hamada M, Morimoto A, Sakaguchi M, Gonzalez FJ, Inoue Y	4. 巻 530
2. 論文標題 Synergistic regulation of hepatic Fsp27b expression by HNF4A and CREBH	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 432-439
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.05.070.	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 Bajkowska K, Sumardika IW, Tomonobu N, Chen Y, Yamamoto KI, Kinoshita R, Murata H, Komalasari NLGY, Jiang F, Yamauchi A, Ruma IMW, Kasano-Camones CI, Inoue Y, Sakaguchi M	4. 巻 22
2. 論文標題 Neuroplastin -mediated upregulation of solute carrier family 22 member 18 antisense (SLC22A18AS) plays a crucial role in the epithelial-mesenchymal transition, leading to lung cancer cells' enhanced motility	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep	6. 最初と最後の頁 100768
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrep.2020.100768.	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 Tomonobu N, Komalasari NLGY, Sumardika IW, Jiang F, Chen Y, Yamamoto KI, Kinoshita R, Murata H, Inoue Y, Sakaguchi M	4. 巻 324
2. 論文標題 Xylitol acts as an anticancer monosaccharide to induce selective cancer death via regulation of the glutathione level	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem Biol Interact	6. 最初と最後の頁 109085
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cbi.2020.109085.	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 Kinoshita R, Sato H, Yamauchi A, Takahashi Y, Inoue Y, Sumardika IW, Chen Y, Tomonobu N, Araki K, Shien K, Tomida S, Torigoe H, Namba K, Kurihara E, Ogoshi Y, Murata H, Yamamoto K, Futami J, Putranto EW, Ruma IMW, Yamamoto H, Soh J, Hibino T, Nishibori M, Kondo E, Toyooka S, Sakaguchi M	4. 巻 144
2. 論文標題 exSSRs (extracellular S100 soil sensor receptors) Fc fusion proteins work as prominent decoys to S100A8/A9 induced lung tropic cancer metastasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 3138 ~ 3145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ijc.31945	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 Takamatsu H, Yamamoto KI, Tomonobu N, Murata H, Inoue Y, Yamauchi Y, Sumardika IW, Youyi C, Kinoshita R, Yamamura M, Fujiwara H, Mitsui Y, Araki K, Futami J, Saito K, Iioka H, Ruma IMW, Putranto EW, Nishibori M, Kondo E, Yamamoto Y, Toyooka S, Sakaguchi M	4. 巻 27
2. 論文標題 Extracellular S100A11 Plays a Critical Role in Spread of the Fibroblast Population in Pancreatic Cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 713 ~ 727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3727/096504018X15433161908259	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 Sumardika IW, Chen Y, Tomonobu N, Kinoshita R, Ruma IMW, Sato H, Kondo E, Inoue Y, Yamauchi A, Murata H, Yamamoto KI, Tomida S, Shien K, Yamamoto H, Soh J, Futami J, Putranto EW, Hibino T, Nishibori M, Toyooka S, Sakaguchi M	4. 巻 58
2. 論文標題 Neuroplastin mediates S100A8/A9 induced lung cancer disseminative progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 980 ~ 995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mc.22987	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 Chen Y, Sumardika IW, Tomonobu N, Ruma IMW, Kinoshita R, Kondo E, Inoue Y, Sato H, Yamauchi A, Murata H, Yamamoto KI, Tomida S, Shien K, Yamamoto H, Soh J, Liu M, Futami J, Sasai K, Katayama H, Kubo M, Putranto EM, Hibino T, Sun B, Nishibori M, Toyooka S, Sakaguchi M	4. 巻 452
2. 論文標題 Melanoma cell adhesion molecule is the driving force behind the dissemination of melanoma upon S100A8/A9 binding in the original skin lesion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 178 ~ 190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2019.03.023	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 Kinoshita R, Sato H, Yamauchi A, Takahashi Y, Inoue Y, Sumardika IW, Chen Y, Tomonobu N, Araki K, Shien K, Tomida S, Torigoe H, Namba K, Kurihara E, Ogoshi Y, Murata H, Yamamoto KI, Futamai J, Putranto EW, Ruma IMW, Yamamoto H, Soh J, Hibino T, Nishibori M, Kondo E, Toyooka S, Sakaguchi M	4. 巻 145
2. 論文標題 Newly developed anti S100A8/A9 monoclonal antibody efficiently prevents lung tropic cancer metastasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 569 ~ 575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.31982	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 Tomonobu N, Kinoshita R, Sumardika IW, Youyi C, Inoue Y, Yamauchi A, Yamamoto KI, Murata H, Sakaguchi M	4. 巻 18
2. 論文標題 Convenient methodology for extraction and subsequent selective propagation of mouse melanocytes in culture from adult mouse skin tissue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100619 ~ 100619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.100619	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 Chen Y, Sumardika IW, Tomonobu N, Kinoshita R, Inoue Y, Iioka H, Mitsui Y, Saito K, Ruma IMW, Sato H, Yamauchi A, Murata H, Yamamoto KI, Tomida S, Shien K, Yamamoto H, Soh J, Futami J, Kubo M, Putranto EW, Murakami T, Liu M, Hibino T, Nishibori M, Kondo E, Toyooka S, Sakaguchi M	4. 巻 21
2. 論文標題 Critical role of the MCAM-ETV4 axis triggered by extracellular S100A8/A9 in breast cancer aggressiveness	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neoplasia	6. 最初と最後の頁 627 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neo.2019.04.006	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 該当する

1. 著者名 Mitsui Y, Tomonobu N, Watanabe M, Kinoshita R, Sumardika IW, Youyi C, Murata H, Yamamoto KI, Sadahira T, Acosta Gonzalez Herik Rodrigo, Takamatsu H, Araki K, Yamauchi A, Yamamura M, Fujiwara H, Inoue Y, Futami J, Saito K, Iioka H, Kondo E, Nishibori M, Toyooka S, Yamamoto Y, Nasu Y, Sakaguchi M	4. 巻 27
2. 論文標題 Upregulation of Mobility in Pancreatic Cancer Cells by Secreted S100A11 Through Activation of Surrounding Fibroblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 945 ~ 956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3727/096504019X15555408784978	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 江原伸哉、佐々木翔太、浦部 瑞穂、前田つかさ、鈴木淳子、入江亮太、鈴木正則、外丸靖浩、阪口政清、Gonzalez Frank、井上裕介
2. 発表標題 HNF4 2に相互作用するタンパク質の探索
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 淀美穂里、服部詩萌里、水野叶梧、柳田素子、井上裕介
2. 発表標題 近位尿管におけるHNF4 の標的遺伝子の同定
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠野一郎、瀧澤将行、岩崎若菜、佐々木翔太、濱田夢芽、守本葵、阪口政清、Frank Gonzalez、井上裕介
2. 発表標題 HNF4 とCREBHによる肝臓のFsp27bの相乗的な発現制御
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩崎若菜、守本葵、松田龍太郎、井上裕介
2. 発表標題 肝臓におけるHNF4 /miR-194-5p経路の標的遺伝子の探索
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠野一郎、瀧澤将行、岩崎若菜、佐々木翔太、濱田夢芽、守本葵、阪口政清、Frank J Gonzalez、井上裕介
2. 発表標題 HNF4AとCREBHによる肝臓CIDE2/Fsp27bの相乗的な発現制御
3. 学会等名 第19回生体機能研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩崎若菜、守本葵、井上裕介
2. 発表標題 肝臓におけるHNF4 /miR-194経路の標的遺伝子の探索
3. 学会等名 第19回生体機能研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒田知紘、亀井めぐみ、井上裕介
2. 発表標題 ヒト肺がん細胞で発現する核内受容体HNF4 の機能解析
3. 学会等名 令和2年度日本化学会関東支部 群馬地区 研究交流発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤佑弥、小菅優里、秋山萌、岩崎若菜、井上裕介
2. 発表標題 miR-455を介した新規HNF4 カスケードの同定
3. 学会等名 令和2年度日本化学会関東支部 群馬地区 研究交流発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤義文、安藤翔太郎、井上裕介
2. 発表標題 肝がん細胞を抑制するSALL1の標的遺伝子の同定
3. 学会等名 令和2年度日本化学会関東支部 群馬地区 研究交流発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠野一郎、瀧澤将行、岩崎若菜、佐々木翔太、濱田夢芽、守本葵、阪口政清、Frank J. Gonzalez、井上裕介
2. 発表標題 HNF4AとCREBHによる肝臓CIDEC2/Fsp27bの相乗的な発現制御
3. 学会等名 令和2年度日本化学会関東支部 群馬地区 研究交流発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠野一郎、大橋真衣子、横田聡美、坂本憲昭、Frank J. Gonzalez、井上裕介
2. 発表標題 HNF4 を介した補体遺伝子C8 およびC9の転写活性化機構の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小菅優里、秋山萌、岩崎若菜、井上裕介
2. 発表標題 miR-Xを介した肝臓の新規HNF4 カスケードの同定
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀井めぐみ、濱田真輝、阪口政清、井上裕介
2. 発表標題 肺腺がん細胞における核内受容体HNF4 の機能解析と標的遺伝子の同定
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
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
研究 分担者	阪口 政清 (Sakaguchi Masakiyo) (70379840)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	
研究 分担者	柿崎 暁 (Kakizaki Satoru) (80344935)	群馬大学・大学院医学系研究科・講師 (12301)	

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