

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07841

研究課題名(和文)パーキンソン病の多中心性病巣形成と伝播：剖検組織の透明化と三次元観察による検証

研究課題名(英文)Mechanisms of lesion formation in Parkinson's disease: an analysis using tissue clearing and 3D observation

研究代表者

清水 宏 (Shimizu, Hiroshi)

新潟大学・脳研究所・准教授

研究者番号：40608767

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病初期例・偶発例では、脳・末梢自律神経系を含めた全身の様々な部位にアルファシヌクレインの蓄積を認め、これらが多中心性に生じた可能性が示唆された。進行性核上性麻痺では、タウ陽性構造の分布と多寡が臨床病型に合致していた。さらにタウ陽性構造の分布や左右差から、線維連絡に沿った病変進展の可能性が示唆された。組織透明化と三次元解析を用いることにより、進行性核上性麻痺におけるタウ陽性構造を通常の薄切切片の免疫染色と同等の精度でイメージング可能となり、本疾患での病変形成機序について重要な示唆を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病、パーキンソニズムをきたす疾患として進行性核上性麻痺などを対象に、通常のパラフィン包埋・薄切切片による観察、新しい手法である組織透明化・三次元イメージングを適応し、病変の形成や進展について重要な示唆を得た。組織透明化・三次元イメージングでは、現段階ではリン酸化タウを高解像度に描出可能であり、薄切切片では解決の難しい病理学的な課題、すなわち異なる細胞種に蓄積したタウ陽性構造の近接性、血管との位置関係などの問題にアプローチ可能であり、タウオパチーの病態機序理解に貢献し得る。

研究成果の概要(英文)：In the early and incidental cases of Parkinson's disease, alpha-synuclein accumulation was observed in various areas of the nervous system, including the brain and peripheral autonomic nervous system, suggesting that these may have occurred multilocally. In progressive supranuclear palsy, the distribution/density of tau-positive structures were consistent with the manifesting clinical features. Furthermore, the distribution/laterality of tau-positive structures suggested the possibility of lesion extension along fiber connections. Tissue clearing and three-dimensional analysis enabled high-resolution imaging of tau-positive structures in progressive supranuclear palsy and provided important insights into the pathomechanism of lesion formation in this disease.

研究分野：神経病理学

キーワード：パーキンソン病 神経変性疾患 組織透明化技術 三次元イメージング アルファシヌクレイン タウ 神経病理学

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。

## 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は錐体外路症状、自律神経症状、認知症・精神症状など多彩な臨床症状を呈し、病理学的にはアルファシヌクレインを主構成成分とする Lewy 小体を認める。Lewy 小体は脳・脊髄に加え、皮膚、腸管などの全身の自律神経系に出現する。パーキンソン病の病態理解のためにはアルファシヌクレインが全身に蓄積していく病変進展過程の解明が不可欠であり、現在、ブランク仮説が最も有力視されている。この仮説では Lewy 小体は腸管自律神経系に形成され、迷走神経を逆行性に上行して延髄に至り、脳幹から大脳辺縁系・新皮質へ進展する。しかしブランク仮説通りに自律神経症状、錐体外路症状、精神症状・認知症の順に症状が出現する症例ばかりではない。実際にはパーキンソン病の症状の出現順序は多様である。例えば認知症と自律神経症状のように、責任病巣が空間的に離れた臨床症状が、複数、ほぼ同時に始まる例などがある。動物モデルでは脳の局所に接種したアルファシヌクレインが、経時的に対側大脳を含めた中枢神経系の広範な領域へ伝播する様子がとらえられている。このようにアルファシヌクレインがシナプスを超えて伝播する事実は確かめられているものの、パーキンソン病の病態解明のためには、ヒトで病態を明らかにする必要がある。パーキンソン病は全身疾患であり、モデル動物と比較した場合のヒトの個体は大きく、また臨床症状が多様である点を考慮したい。ヒトではアルファシヌクレインの凝集は一点から全身へ伝播するのではなく、初期病巣は全身の様々な部位で独立して形成され、それらの周囲への伝播を繰り返して病変が拡大し、病変に応じた臨床症状が順次出現する可能性が考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究ではアルファシヌクレイン凝集・神経変性が全身性・多中心性に生じ、局所での伝播を繰り返すことにより全身に広がる可能性を検証することを目的とする。神経変性疾患における蛋白質伝播仮説はパーキンソン病のみならず、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS)、アルツハイマー病、また進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP)、大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD) をはじめするタウオパチーでも病態仮説として挙げられており、これらの疾患においてもパーキンソン病との相違を含めて病変進展の様式について検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) アルファシヌクレインの分布

パーキンソン病では自律神経症状、錐体外路症状、精神症状・認知症のいずれかの臨床症状出現から5年以内の早期例、さらに、生前には上記の症状を認めなかったものの、剖検でアルファシヌクレインの沈着を認めた偶発例、いずれも複数例について、末梢自律神経系(心臓左室前壁、食道、交感神経節)、脊髄(胸髄中間質外側核)、脳幹(延髄迷走神経背側核、黒質)、辺縁系(嗅球、扁桃体)、大脳新皮質(前頭葉・頭頂葉皮質)の各部位において、免疫染色によりリン酸化アルファシヌクレインの沈着有無を調べた。

### (2) 組織透明化と3D病理観察

通常の4 $\mu$ m厚パラフィン包埋切片の染色により、食道、心臓左室前壁、交感神経節にアルファシヌクレインの沈着を認めたパーキンソン病剖検例を対象とした。これらの組織を7mm四方大で切り出した後、CUBICプロトコール(Tainaka K et al, Cell Rep 2018: 24, 2196-2210.e9)により透明化した。リン酸化アルファシヌクレイン抗体による免疫染色の後、光シート顕微鏡を用いて三次元的に解析した。

## 4. 研究成果

(1) パーキンソン病早期例・偶発例を複数検討した結果、特に偶発例ではアルファシヌクレインは末梢自律神経系に限定して蓄積する傾向を認めた。一方、脳幹にはみとめられず、大脳辺縁系と末梢自律神経系のみ陽性の症例もあり、空間的に離れ、直接的な線維連絡のない複数系統でアルファシヌクレインの凝集が病初期に観察されたことから、その病変は初期には多中心性に形成されることが示唆された。

### (2) 組織透明化と光シート顕微鏡観察

食道では、近傍を走行する迷走神経・食道外膜・筋層・筋間神経叢を一塊に組織透明化・三次元解析が可能となり、筋間神経叢にアルファシヌクレイン沈着を疑わせる高輝度・点状の陽性像を認めたものの、十分な強度・解像度が得られなかった。

心臓では、左室前壁の冠動脈前下行枝を目安に標本を作製した。シート型顕微鏡観察では、心外膜脂肪組織中を冠動脈とともに走行する交感神経枝を同定し、これらが血管に伴走して左室心筋層に入り込む様子をとらえた。心臓外膜および左室表層の交感神経枝において、高輝度・点状の陽性像を認めたものの、十分な解像度が得られなかった。

交感神経節でも食道・心臓と同様に、神経節細胞胞体や突起にアルファシヌクレイン沈着を疑う構造を認めたものの、解像度が十分ではなく、また細胞胞体ではリポフスチンとの区別に問題が生じた。

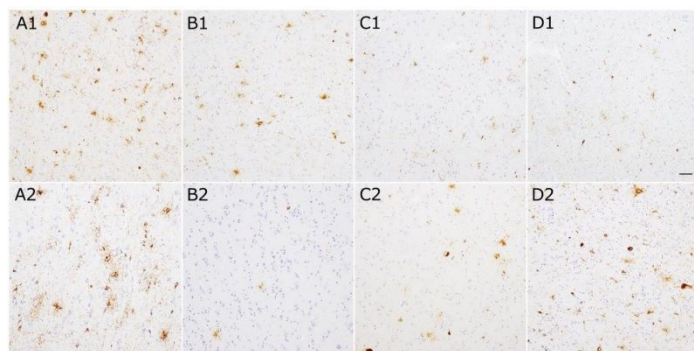
食道・心臓・交感神経節のいずれにおいても、組織透明化・光シート型顕微鏡下観察が可能となった。食道外膜・心臓外膜では、自律神経枝が筋間層・心筋内に入り込む様子が明瞭に捉えられた。通常の薄切片でひとつの神経束を連続的に観察するためには、標本すべてを連続的に薄切片し、写真撮影したのち、三次元に再構成する必要がある。すなわち膨大な手間・時間を要し、また工程が増えるために誤差が蓄積し、実験の精度が下がる問題も生じる。今回用いた三次元観察の手法は、組織そのものを簡便かつ正確に解析可能であり、解剖学的な構造の理解も深まる。今後は手法をさらに洗練させ、高解像度での撮像を進める。現時点ではアルファシヌクレインに対する免疫染色の感度・特異度を十分に向上できなかった。複数の抗アルファシヌクレイン・ユビキチン・リン酸化ニューロフィラメント抗体を順次試し、末梢自律神経系でLewy小体が形成され、伝播する可能性を検証していく。

### (3) タウオパチーなど、他の神経変性疾患の検討

PSPは4リピートタウの蓄積を伴う変性疾患であり、アストロサイト、オリゴデンドログリア、神経細胞に各々形成される tufted astrocyte、coiled body、neurofibrillary tangle を病理学的特徴とする。臨床症状は多彩であり、病初期に易転倒性や核上性注視麻痺を呈する PSP-Richardson syndrome (PSP-RS)に加え、前頭葉性の認知・行動障害が前景に立つ PSP-Frontal (PSP-F)、大脳皮質基底核症候群を呈する PSP-corticobasal syndrome (PSP-CBS)、発語・言語障害を認める PSP-speech language disorder (PSP-SL) などの臨床病型が含まれる。当初、本研究ではパーキンソン病をターゲットとし、組織透明化による末梢自律神経束の観察が可能となったものの、アルファシヌクレインの伝播の解析では染色の強度・特異性を十分に上げることができず、また PSP の一部検例の解析を通じて病変の進展に関連して重要な示唆を得たため、PSP (タウ) も研究対象とした。

発端となった PSP-LS の一例は非流暢性失語で発症し、脳 MRI では左側優位に明瞭な大脳萎縮を認めた。剖検では房状アストロサイト、コイル小体、神経原線維変化などのタウ陽性構造は大脳皮質に多く、脳幹や小脳歯状核では少なかった。さらに左右の大脳皮質を比較検討したところ、明らかに左に多く認めた。このようにタウ陽性構造の分布は臨床症状や構造画像の解析結果によく合致していた。さらに興味深いことに、橋核や下オリブ核などでもタウ陽性構造は左に多く認めた。

上記のような大脳皮質と脳幹・小脳のタウ陽性構造の量的なバランス、左右差について注目し、複数の PSP 症例を検討したところ、PSP-RS と比し、PSP-CBS、PSP-SL、PSP-F など大脳皮質症状が病初期に目立った症例では、タウ蓄積が大脳皮質に多く、臨床症状に合致した左右差を示し、さらに大脳と脳幹の同側にタウ蓄積が多く認められた。これらの観察結果からは、PSP-CBS などでは大脳皮質の一侧にタウが蓄積し、病変が線維連絡に沿うように伝播し、脳幹にも左右差をきたした可能性が示唆された。



左図 リン酸化タウ免疫染色

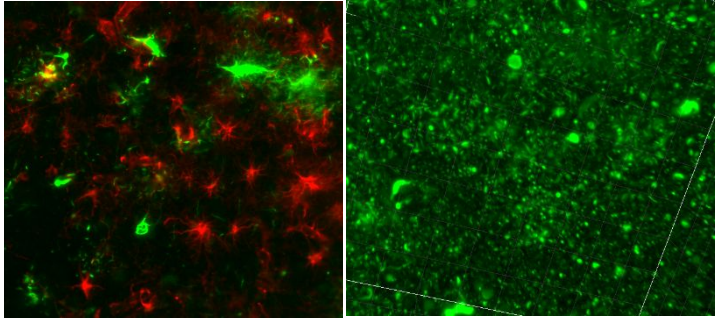
上段: PSP-SL

下段: PSP-RS

A 運動野皮質、B 上頭頂葉皮質では、PSP-SL において PSP-RS よりタウが蓄積多い。C 被殻のタウ蓄積は PSP-SL と PSP-RS で同等。D 上丘では PSP-SL よりも PSP-RS でタウ蓄積量は多い。

上記の PSP での経験を踏まえ、臨床症状に左右差が目立った ALS の 2 剖検例において、変性や疾患タンパク質 43-kDa TAR DNA-binding protein (TDP-43) 蓄積と臨床症状の関連を解析し、病変進展機序について考察した (Sainouchi M, Tanaka H et al, JNNP 2021)。

さらに PSP および CBD に組織透明化・三次元解析の手法を適応した。各々運動野皮質・皮質下白質を含む 1cm 四方のサンプルを切り出し、透明化した。その後リン酸化タウ抗体を用いて免疫染色し、シート型顕微鏡を用いて三次元解析した。その結果、PSP では房状アストロサイトが、CBD ではアストロサイト斑 (astrocytic plaque) が、PSP と CBD の両者でコイル小体、神経原線維変化が明瞭に描出された。非常に解像度が高く、通常のパラフィン包埋・薄切片の免疫染色と比較し何ら遜色はなく、房状アストロサイトでは核から放射状に分布するタウ陽性構造が、アストロサイト斑では核から離れた突起へのタウ沈着が可視化され、両者の違いが明瞭に描出された。PSP と CBD の各々において、異なる細胞種に蓄積したタウ陽性構造の近接性、血管との位置関係などを中心に解析を進めている。



左: PSP (緑 リン酸化タウ、赤 GFAP)。房状アストロサイト、コイル小体が明らか。  
右: CBD (緑 リン酸化タウ)。アストロサイト斑が明らか。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8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 Tanaka Hidetomo, Shimizu Hiroshi, Yonemochi Yosuke, Ozawa Tetsuo, Toyoshima Yasuko, Nakajima Takashi, Kakita Akiyoshi	4. 巻 48
2. 論文標題 Fibrodysplasia ossificans progressiva: Histopathological implications of aberrant bone morphogenetic protein signalling for CNS dysgenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology and Applied Neurobiology	6. 最初と最後の頁 e12805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nan.12805	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 Oyanagi Kiyomitsu, Shimizu Hiroshi, Yamada Mitsunori, Kakita Akiyoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 The neostriatum in polyglutamine diseases: preferential decreases in large neurons in dentatorubral pallidoluysian atrophy and <scp>Machado Joseph</scp> disease and in small neurons in Huntington disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology	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/neup.12811	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 Sainouchi Makoto, Tanaka Hidetomo, Shimizu Hiroshi, Mashima Takuya, Fukushima Takao, Hatano Yuya, Ishihara Tomohiko, Makino Kunihiro, Onodera Osamu, Kakita Akiyoshi	4. 巻 92
2. 論文標題 Hemiplegic-type ALS: clinicopathological features of two autopsied patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1014 ~ 1016
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2021-326257	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 Kimura Akio, Kato Shinei, Takekoshi Akira, Yoshikura Nobuaki, Yanagida Narufumi, Kitaguchi Hiroshi, Akiyama Daisuke, Shimizu Hiroshi, Kakita Akiyoshi, Shimohata Takayoshi	4. 巻 361
2. 論文標題 Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy resembling isolated central nervous system lymphomatoid granulomatosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577748 ~ 577748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2021.577748	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 Saito Rie, Shimizu Hiroshi, Miura Takeshi, Hara Norikazu, Mezaki Naomi, Higuchi Yo, Miyashita Akinori, Kawachi Izumi, Sanpei Kazuhiro, Honma Yoshiaki, Onodera Osamu, Ikeuchi Takeshi, Kakita Akiyoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Oculopharyngodistal myopathy with coexisting histology of systemic neuronal intranuclear inclusion disease: Clinicopathologic features of an autopsied patient harboring CGG repeat expansions in LRP12	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-020-00945-2	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 Kasahara Yasushi, Imamura Masaru, Shin Chansu, Shimizu Hiroshi, Utsumi Jirou, Hosokai Ryosuke, Iwabuchi Haruko, Takachi Takayuki, Kakita Akiyoshi, Kanegane Hirokazu, Saitoh Akihiko, Imai Chihaya	4. 巻 8
2. 論文標題 Fatal Progressive Meningoencephalitis Diagnosed in Two Members of a Family With X-Linked Agammaglobulinemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Pediatrics	6. 最初と最後の頁 579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fped.2020.00579	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 Zhang Lu, Toyoshima Yasuko, Takeshima Akari, Shimizu Hiroshi, Tomita Itsuro, Onodera Osamu, Takahashi Hitoshi, Kakita Akiyoshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Progressive supranuclear palsy: Neuropathology of patients with a short disease duration due to unexpected death	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 174 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12707	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 Takeuchi Atsuko, Mohri Shirou, Kai Hideaki, Tamaoka Akira, Kobayashi Atsushi, Mizusawa Hidehiro, Iwasaki Yasushi, Yoshida Mari, Shimizu Hiroshi, Murayama Shigeo, Kuroda Shigetoshi, Morita Masanori, Parchi Piero, Kitamoto Tetsuyuki	4. 巻 1
2. 論文標題 Two distinct prions in fatal familial insomnia and its sporadic form	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Communications	6. 最初と最後の頁 fcz045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/braincomms/fcz045	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 清水宏	4. 巻 38
2. 論文標題 トリプレットリピート病(1)脊髄小脳失調症 - 変性疾患のみかた - .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 67-71
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 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 清水宏
2. 発表標題 臨床への還元のための病理確定診断の重要性 運動ニューロン疾患
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 清水宏
2. 発表標題 リピート病：ポリグルタミン病を中心に
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makoto Sainouchi, Hidetomo Tanaka, Hiroshi Shimizu, Takanobu Ishiguro, Akinori Miyashita, Kazuhiro Sanpei, Osamu Onodera, Akiyoshi Kakita
2. 発表標題 PSP-C: report of an autopsied patient showing marked olivopontocerebellar involvement.
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ramil Gabdulkaev, Hiroshi Shimizu, Masakazu Sano, Yukihiro Fujii, Akiyoshi Kakita
2. 発表標題 Cervical meningocele: histological features of a rare condition in a newborn.
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中英智、時村瞭、清水宏、宇川義一、柿田明美
2. 発表標題 若年性パーキンソニズムで発症し、前頭側頭型認知症を呈した46歳女性例
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Shimizu, Norikazu Hara, Akinori Miyashita, Masahiro Suzuki, Koh Tanaka, Takeshi Ikeuchi, Akiyoshi Kakita
2. 発表標題 Autosomal recessive CMT type 2 caused by a homozygous mutation in MME: an autopsy case report
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanaka H, Shimizu H, Ikeuchi T, Onodera O, Kakita A
2. 発表標題 Pick's disease: Co-occurrence of 3-repeat and 4-repeat tau isoforms in glial inclusions
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Makoto Sainouchi, Hidetomo Tanaka, Hiroshi Shimizu, Takuya Mashima, Takao Fukushima, Kunihiko Makino, Osamu Onodera, Akiyoshi Kakita
2. 発表標題 Hemiplegic-type ALS: clinicopathological features of two autopsied patients
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kiyomitsu Oyanagi, Hiroshi Shimizu, Mitsunori Yamada, Akiyoshi Kakita
2. 発表標題 Neostriatum in patients with polyglutamine diseases: a quantitative and immunohistochemical investigation
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田陽資、田中英智、清水宏、青山雅彦、北本哲之、柿田明美
2. 発表標題 遺伝性Creutzfeldt-Jakob病 ( gCJD-V180I ) の一剖検例
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水宏、村松一洋、森下英晃、清家尚彦、田中英智、清水信三、澤村守夫、小澤哲夫、下村登規夫、山田光則、水島昇、柿田明美
2. 発表標題 BPAN/SENDAs: impairment of autophagy and its clinicopathological implications
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会総会学術研究会、名古屋市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中原亜紗、清水宏、田中英智、鳥谷部真史、田中一、北本哲之、柿田明美
2. 発表標題 海綿状変化に顕著な左右差を認めたCreutzfeldt-Jakob病の早期剖検例
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会総会学術研究会、名古屋市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中英智、豊島靖子、清水宏、他田真理、石原智彦、坂井健二、岩永圭介、川崎浩一、若林孝一、山田光則、高橋均、小野寺理、柿田明美
2. 発表標題 振戦で発症後パーキンソニズムと垂直性眼球運動障害を呈したFTLD-TDP:3剖検例の臨床病理像
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会総会学術研究会、名古屋市
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	柿田 明美  (Kakita Akiyoshi)  (80281012)	新潟大学・脳研究所・教授   (13101)	
研究分担者	吉田 真理  (Yoshida Mari)  (60288545)	愛知医科大学・付置研究所・特命研究教授   (33920)	
研究分担者	宮原 弘明  (Miyahara Hiroaki)  (00457615)	愛知医科大学・付置研究所・准教授   (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
---------	---------