

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08003

研究課題名(和文)大規模ゲノムリソースを利用したドーパミン神経変性疾患の分子メカニズム解明

研究課題名(英文)Elucidation of the molecular mechanisms of dopaminergic neurodegenerative disorders using a large genome resource

研究代表者

船山 学 (Funayama, Manabu)

順天堂大学・医学部・先任准教授

研究者番号：70468578

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(PD)と網膜色素変性症(RP)を合併する遺伝性PD家系6家系について全エクソン解析を実施した。MIMmatchデータベースより得た遺伝子リストを用いることによって候補variantsのしぼり込みの効率化に成功した。全エクソン解析を実施した1家系から有力な疾患特異的遺伝子Xを同定した。遺伝子Xについて1,029症例のPDまたは遺伝性眼疾患患者のゲノムDNAを用いて検証した結果、3家系の常染色体顕性遺伝性PDと17症例の孤発性PDからrare variantsを検出した。遺伝子Xにrare variantsを持つPD症例の多くは発症年齢50歳以下の若年発症PDだった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で発見された遺伝子XはすでにPD以外の神経変性疾患において発症原因となることが報告されている、したがって、遺伝子Xにおいて若年発症常染色体顕性遺伝性PDという新たな表現型を定義することができ、遺伝子X関連疾患スペクトラムという新しい概念を提唱することが可能となった意味で本研究の意義は大きい。遺伝子Xは細胞内分解システムであるオートファジー・リソソーム系において重要な役割を演じているタンパク質をコードしていることはすでに明らかとなっており、今後モデル細胞やモデル動物を使った病態生理機能解析を推進することでPDの新しい診断や治療法の開発に寄与することが可能であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We performed a whole exome sequencing (WES) of six families with Parkinson's disease (PD) complicated by retinitis pigmentosa (RP). We have successfully improved the efficiency of candidate variants filtering using the gene list obtained from the MIMmatch database. We identified a disease-specific gene X in one family by WES. Gene X was validated using genomic DNA from 1,029 PD or hereditary eye disease patients by Sanger sequencing, and rare variants were detected in three autosomal dominant PD and 17 patients with sporadic PD. Most of the PD patients with rare variants in gene X were young-onset PD with age of onset less than 50 years.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：パーキンソン病 網膜色素変性症 次世代シーケンサー 原因遺伝子 オートファジー

## 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) は主に 50~60 歳代で発症する神経変性疾患で、静止時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害などの運動症状と、便秘や排尿障害などの自律神経症状、睡眠障害、精神症状などの非運動症状を呈する。神経病理学的特徴として、中脳黒質のドーパミン神経細胞が変性し、さらに残存する神経細胞質内に Lewy 小体という封入体が観察される。日本における患者数は 18~20 万人と言われ、超高齢社会の到来と共に増加の一途を辿ることが予想される。大部分の PD 患者は孤発性で発症するが、5~10%の患者では家族内発症者をみとめる。このようなメンデル遺伝性 PD では、たった 1 つの遺伝子変異によって PD を発症するので、PD の原因となる遺伝子の単離・同定は数多くの重要な情報をもたらす。PD では瞬目の減少、眼瞼けいれん、複視、色覚異常などしばしば神経眼科的症状を呈する。これらの多くはレボドパ治療により改善することから、中脳黒質のドーパミン神経細胞変性に起因する運動症状のひとつと考えられるが、直接的な網膜機能低下による視力低下の報告はないものの、最近、PD 患者は健常対照者に比べ網膜の厚みが減少し、その程度は PD の重症度と相関することが報告された。さらに PD や Lewy 小体陽性の剖検サンプルを解析した結果、網膜において脳で観察された Lewy 小体と同様にリン酸化 シヌクレインの蓄積が認められ、蓄積の進行度は脳内と網膜で強い正の相関が認められることが明らかとなった。また、PD の運動障害の出現する 10 年以上前に視覚の異常が先行して現れるという報告もある。したがって、色覚異常や網膜変性は PD の早期バイオマーカーとなり得ることが指摘され、注目されている。

網膜色素変性症 (RP) は眼の中で光を感じる組織である網膜に異常がみられる遺伝性の疾患で、日本では約 3 万人の患者がいる。成人視覚障害原因疾患の第 3 位であり、2015 年 1 月 1 日に国が定める指定難病に認定された。RP の症状として、暗いところで見え方が悪くなる夜盲、明るいところでよりまぶしく感じる羞明、視野が狭くなる視野狭窄などがあり、その症状はゆっくり進行して徐々に視力が低下し、最悪の場合失明する。視細胞および網膜色素上皮細胞を原発とし、その多くは視細胞のひとつである杆体細胞の変性が病初期にあらわれる。RP は単一遺伝子異常によって起こるメンデル遺伝性疾患であるが、約半数は家系内発症者が認められない孤発例も存在する。網膜には視細胞、水平細胞、双極細胞、アマクリン細胞、神経節細胞の 5 種類の神経細胞が存在し、その全てにドーパミン受容体が発現している。また、アマクリン細胞はドーパミンを放出するドーパミン神経細胞である。

## 2. 研究の目的

「あたま」の病気である PD と「め」の病気である RP は一見無関係に思えるが、先に述べたとおり、「神経変性」、「ドーパミン」、「シヌクレイン」など多くの点が共通していることがわかる。そこで「PD と RP を合併する家系では同じ単一遺伝子変異が原因で発症しているのではないか？」という仮説を立て、約 5000 例の PD ゲノムバンクデータ解析を実施した。その結

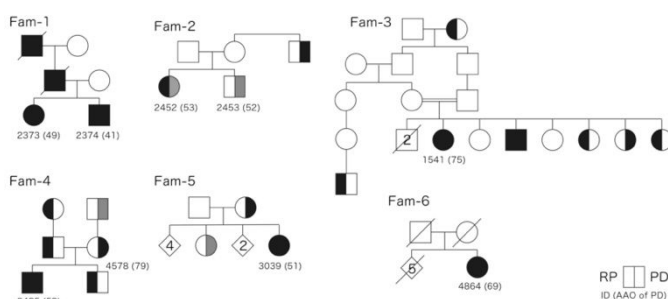


図 1. 本研究の対象 PD・RP 学系家系  
カッコ内の数字は PD の発症年齢を表す。

果、6家系のPD・RP合併家系を発見した(図1)。そこで本研究では、PDとRPを「ドーパミン神経変性疾患」というひとつのスペクトラム疾患と考え、PD・RP合併家系のゲノム解析を実施し原因遺伝子を単離・同定することで『ドーパミン神経変性疾患共通の分子メカニズムの存在を証明する』ことを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 全エクソン解析

6家系のPD・RP合併家系合計9例の患者ゲノムDNAを抽出し、全エクソン解析を実施した。SureSelect Human ALL Exon V6(アジレント・テクノロジー株式会社)によりエクソン領域を精製後、次世代シーケンサーHiSeqX(イルミナ株式会社)で配列を取得(7G/検体)した。得られたゲノム配列はTrimmomatic v0.36でトリミング後、BWA v0.7.17-r1188でhg38へマッピングしGATK v4.1.9.0でバリエーションコール後、AnnoVar v2019Oct24でアノテーションした。

#### (2) サンガーシーケンス

遺伝子Xについて常染色体顕性遺伝性PD449例、孤発性PD513例、遺伝性眼疾患患者67例についてサンガーシーケンシングによって配列解析した。ExonPrimer(<https://ihg.helmholtz-muenchen.de/ihg/ExonPrimer.html>)で各エクソン領域特異的なプライマーをデザインした。各検体ゲノムDNAを鋳型としてAmpliTaq Gold 360 DNA Polymerase(サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社)をもちいてPCRし、ExoSAP-IT Express(サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社)でPCR産物を精製後、Azenta株式会社のサンガーシーケンシング委託により配列を取得した。

### 4. 研究成果

#### (1) 全エクソン解析

6家系のPD・RP合併家系合計9例について全エクソン解析を実施した。検出された全variantsは平均111,759、このうちエクソン内またはスプライス部位に位置するvariantsは平均21,948、このうちgnomADデータベースでアレル頻度が0.0001以下のvariantsは平均1,040、このうち非同義置換のvariantsは平均706だった。1家系内に複数の被検者が存在する家系について各家系における共通のvariantsは家系1が434、家系2が429、家系4が443だった。

#### (2) 候補 variants しぼり込み方法の開発

400以上の候補 variants から真の疾患特異的 variants をしぼり込むために Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) データベースを使った方法を開発した。OMIM データベース内の MIMmatch(<https://www.omim.org/mimmatch/>)で「Parkinson's disease」、「retinitis pigmentosa」をキーワードとしてデータベース検索を実施した。出力された遺伝子数は1,142だった。この遺伝子リストについて候補 variants との照

表 1. 候補 variants のしぼり込み

合を実施した結果、平均21の候補 variants までしぼり込むことに成功した。これらの候補 variants から変異影響予測 web ツール (MutationTaster、PROVEAN、CADD、Polyphen) でタンパク質に

ID	2373	2374	2452	2453	1541	3425	4578	3039	4864
all variants	106748	107085	108218	96414	104355	138330	108153	101000	135526
exonic or splicing	22148	21734	21694	21379	21292	22889	22020	21578	22799
rare (freq < 0.0001)	983	958	1053	981	979	1197	1032	1000	1175
non-synonymous	672	663	705	658	662	826	699	675	793
co-segregation	434	434	429	429	662	443	443	675	793
OMIM genes (1142 genes)	18	18	19	19	17	12	12	24	33
putative damaging	4	4	3	3	7	0	0	6	10

影響のある variants は平均 5 だった (表 1)。またこれら候補 variants の中には解析した全 6 家系に共通したものは無かった。

### (3) 遺伝子 X

しぼり込んだ候補 variants が存在する遺伝子についてその機能、局在、遺伝形式、他の疾患との関連などをデータベースや文献検索で検討した結果、家系 1 から同定された遺伝子 X が最も有力な原因遺伝子候補と予想された。この遺伝子 X について常染色体顕性遺伝性 PD 449 例、孤発性 PD 513 例、遺伝性眼疾患患者 67 例についてサンガーシーケンシングによって配列解析した。その結果、常染色体顕性遺伝性 PD 家系から新たに 3 家系で遺伝子 X に病的と予測される variants を発見した。さらに孤発性 PD 患者 17 症例から rare variants が検出された。家系 1 の常染色体顕性遺伝性 PD 2 症例を合わせ合計 5 例の常染色体顕性遺伝性 PD 患者は平均発症年齢が  $41.0 \pm 5.0$  歳と通常の PD に比べ明らかに若年発症だった。さらに rare variants が検出された孤発性 PD 17 症例の平均発症年齢も  $48.1 \pm 13.0$  歳と若年発症だった。また遺伝性眼疾患 67 例からは遺伝子 X に病的と予測される variants は検出されなかった。遺伝子 X の病的 variants の頻度は常染色体顕性遺伝性 PD で 0.88% (4/455) と推定された。また孤発性 PD における rare variants の頻度は 3.31% (17/513) と推定された。以上の結果から遺伝子 X は RP の発症への影響は結論が出ないものの若年発症の常染色体顕性遺伝性 PD の原因となり、孤発性 PD においても発症年齢の若年化に影響を与え得る有力な PD 関連遺伝子であることが強く示唆された。

遺伝子 X は細胞内分解システムであるオートファジー・リソソーム系において重要な役割を演じているタンパク質をコードしており、PD 以外の神経変性疾患において発症原因となることが報告されている。したがって本研究の結果、遺伝子 X において若年発症常染色体顕性遺伝性 PD という新たな表現型を定義することができ、遺伝子 X 関連疾患スペクトラムという新しい概念を提唱することが可能となった意味で本研究の意義は大きいと考えられる。今後さらに遺伝子解析症例数を追加するとともに、モデル細胞やモデル動物を使った病態生理機能解析を推進することで PD の新しい診断や治療法の開発に寄与することが可能であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Takeshige Amano Haruka, Saiki Shinji, Fujimaki Motoki, Ueno Shin Ichi, Li Yuanzhe, Hatano Taku, Ishikawa Kei Ichi, Oji Yutaka, Mori Akio, Okuzumi Ayami, Tsunemi Taiji, Daida Kensuke, Ishiguro Yuta, Imamichi Yoko, Nanmo Hisayoshi, Nojiri Shuko, Funayama Manabu, Hattori Nobutaka	4. 巻 35
2. 論文標題 Shared Metabolic Profile of Caffeine in Parkinsonian Disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1438 ~ 1447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.28068	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 Yamaguchi Akihiro, Ishikawa Kei-ichi, Inoshita Tsuyoshi, Shiba-Fukushima Kahori, Saiki Shinji, Hatano Taku, Mori Akio, Oji Yutaka, Okuzumi Ayami, Li Yuanzhe, Funayama Manabu, Imai Yuzuru, Hattori Nobutaka, Akamatsu Wado	4. 巻 14
2. 論文標題 Identifying Therapeutic Agents for Amelioration of Mitochondrial Clearance Disorder in Neurons of Familial Parkinson Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1060 ~ 1075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.04.011	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 Daida Kensuke, Funayama Manabu, Li Yuanzhe, Yoshino Hiroyo, Hayashida Arisa, Ikeda Aya, Ogaki Kotaro, Nishioka Kenya, Hattori Nobutaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of Disease-Associated Variants by Targeted Gene Panel Resequencing in Parkinson's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 576465 ~ 576465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2020.576465	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 Daida Kensuke, Nishioka Kenya, Li Yuanzhe, Yoshino Hiroyo, Shimada Tomoyo, Dougu Nobuhiro, Funayama Manabu, et al.	4. 巻 97
2. 論文標題 PLA2G6 variants associated with the number of affected alleles in Parkinson's disease in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 147.e1 ~ 147.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.004	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 Lin Chin-Hsien, Tsai Pei-I, Lin Han-Yi, Hattori Nobutaka, Funayama Manabu, Jeon Beomseok, et al.	4. 巻 143
2. 論文標題 Mitochondrial UQCRC1 mutations cause autosomal dominant parkinsonism with polyneuropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 3352 ~ 3373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awaa279	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 Ishiguro Mayu, Li Yuanzhe, Yoshino Hiroyo, Daida Kensuke, Ishiguro Yuta, Oyama Genko, Saiki Shinji, Funayama Manabu, Hattori Nobutaka, Nishioka Kenya	4. 巻 84
2. 論文標題 Clinical manifestations of Parkinson's disease harboring VPS35 retromer complex component p.D620N with long-term follow-up	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 139 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2021.02.014	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 Daida Kensuke, Nishioka Kenya, Li Yuanzhe, Yoshino Hiroyo, Shimada Tomoyo, Funayama Manabu, et al.	4. 巻 97
2. 論文標題 PLA2G6 variants associated with the number of affected alleles in Parkinson's disease in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 147.e1 ~ 147.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.004	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 Hayashida Arisa, Li Yuanzhe, Yoshino Hiroyo, Daida Kensuke, Ikeda Aya, Funayama Manabu, et al.	4. 巻 97
2. 論文標題 The identified clinical features of Parkinson's disease in homo-, heterozygous and digenic variants of PINK1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 146.e1 ~ 146.e13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2020.06.017	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 Ikeda Aya, Nishioka Kenya, Meng Hongrui, Funayama Manabu, Okano Hideyuki, Akamatsu Wado, Imai Yuzuru, Hattori Nobutaka	4. 巻 28
2. 論文標題 Mutations in CHCHD2 cause -synuclein aggregation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 3895 ~ 3911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddz241	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 Daida Kensuke, Nishioka Kenya, Li Yuanzhe, Yoshino Hiroyo, Kikuchi Akio, Hasegawa Takafumi, Funayama Manabu, Hattori Nobutaka	4. 巻 84
2. 論文標題 Mutation analysis of LRP10 in Japanese patients with familial Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, and frontotemporal dementia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurobiology of Aging	6. 最初と最後の頁 235.e11 ~ 235.e16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.030	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 Lee J.S., Kanai K., Suzuki M., Kim W.S., Yoo H.S., Fu Y., Kim D.K., Jung B.C., Choi M., Oh K.W., Li Y., Nakatani M., Nakazato T., Sekimoto S., Funayama M., Yoshino H., Kubo S.I., Nishioka K., Sakai R., Ueyama M., et al.	4. 巻 142
2. 論文標題 Arylsulfatase A, a genetic modifier of Parkinson's disease, is an -synuclein chaperone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 2845 ~ 2859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awz205	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 Ikeda Aya, Shimada Hitoshi, Nishioka Kenya, Takanashi Masashi, Hayashida Arisa, Li Yuanzhe, Yoshino Hiroyo, Funayama Manabu, Ueno Yuji, Hatano Taku, Sahara Naruhiko, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto, Hattori Nobutaka	4. 巻 34
2. 論文標題 Clinical heterogeneity of frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17 caused by MAPT N279K mutation in relation to tau positron emission tomography features	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 568 ~ 574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.27623	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 Oji Y, Hatano T, Ueno SI, Funayama M, Ishikawa KI, Okuzumi A, Noda S, Sato S, Satake W, Toda T, Li Y, Hino-Takai T, Kakuta S, Tsunemi T, Yoshino H, Nishioka K, Hattori T, Mizutani Y, Mutoh T, Yokochi F, et al.	4. 巻 143
2. 論文標題 Variants in saposin D domain of prosaposin gene linked to Parkinson's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1190 ~ 1205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awaa064	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

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 李 元哲、吉野浩代、舩山 学、戸田達史、西岡健弥、服部信孝
2. 発表標題 Next-generation sequencing expand the possibilities to detect more variants in Parkinson's disease
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 西岡健弥、李 元哲、林田有紗、代田健祐、池田 彩、大垣光太郎、吉野浩代、舩山 学、服部信孝
2. 発表標題 PINK1 heterozygote変異はalpha-synucleinopathyに部分的に関与する
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 代田健祐、舩山 学、李 元哲、吉野浩代、林田有紗、池田 彩、大垣光太郎、西岡健弥、服部信孝
2. 発表標題 Identifying a novel causative gene associated with familial Parkinson's disease
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 池田 彩、舩山 学、吉田真理、李 元哲、饗場郁子、齋藤由扶子、熱田直樹、中村亮一、藤内玄規、曾根 淳、和泉唯信、梶 龍兒、森田光哉、谷口 彰、祖父江 元、服部信孝、JaCALS
2. 発表標題 Mutational and functional analysis of the CHCHD2 gene in amyotrophic lateral sclerosis
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 Manabu Funayama, Hiroyo Yoshino, Yuanzhe Li, Yasushi Shimo, Kenya Nishioka, Nobutaka Hattori
2. 発表標題 Clinicogenetic study on mono-allelic and bi-allelic mutation of PLA2G6 in Parkinson ' s disease
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 舩山学、吉野浩代、李元哲、下泰司、西岡健弥、服部信孝
2. 発表標題 Comparison of clinical phenotype between mono-allelic and bi-allelic mutation of PLA2G6 in Parkinson ' s disease.
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>ライソゾーム病の原因遺伝子がパーキンソン病の発症に関わることを発見  <a href="https://www.juntendo.ac.jp/news/20200323-01.html">https://www.juntendo.ac.jp/news/20200323-01.html</a>          ライソゾーム病とパーキンソン病の共通分子を発見  <a href="https://www.juntendo.ac.jp/news/20190724-01.html">https://www.juntendo.ac.jp/news/20190724-01.html</a></p>
---

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	齊木 臣二  (Saiki Shinji)  (00339996)	順天堂大学・医学部・先任准教授    (32620)	
研究分担者	村上 晶  (Murakami Akira)  (90157743)	順天堂大学・医学部・教授    (32620)	

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