

令和 5 年 5 月 2 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07082

研究課題名（和文）リバーストランスレーショナルリサーチを基盤とした新規精神疾患治療薬の開発

研究課題名（英文）Study on development of novel antipsychotics based on reverse translational research

研究代表者

永井 拓 (Nagai, Taku)

藤田医科大学・その他部局等・教授

研究者番号：10377426

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）：本研究では、ゲノム編集技術を用いて我々が同定した統合失調症患者と同様の遺伝子変異を有する新規モデルマウス（ARHGAP10遺伝子変異マウス）を作製し、Arhgap10遺伝子変異に伴う脳内の変化を神経科学的に解析した。Arhgap10遺伝子変異マウスの線条体および側坐核では、神経細胞の樹状突起スパインの異常な形態変化が認められた。シグナル解析を行った結果、Arhgap10遺伝子変異マウスは野生型マウスと比較して線条体および側坐核におけるMYPT1やPAK1/2のリン酸化レベルが有意に上昇した。また、神経活動の亢進が観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症は、重大な精神疾患であり、現在の治療では十分な効果が得られない難治例も多い。現在、精神疾患の診断は精神症候学に依拠しており、病態を反映した客観的な診断法はなく、治療法の開発も遅れている。統合失調症の発症に関する遺伝的寄与は大きいと推測されているが、発症メカニズムの詳細は未だ不明であり、病態に基づく治療薬開発が進んでいないのが現状である。本研究課題では、神経化学、形態学および行動薬理学を融合させた包括的解析を実施することにより統合失調症患者で同定されたARHGAP10遺伝子変異の病態生理学的意義を明らかにすることができた。Rhoシグナルを標的とした新規治療薬の開発に繋がる成果を示した。

研究成果の概要（英文）：We recently found a significant association between exonic copy-number variations in the Rho GTPase activating protein 10 (Arhgap10) gene and schizophrenia in Japanese patients. Accordingly, we generated a mouse model (Arhgap10 mutant mice) carrying a missense variant and a coexisting frameshift mutation. The expression levels of phosphorylated MYPT-1 and PAK1/2 in the striatum and nucleus accumbens (NAc) were increased in Arhgap10 mutant mice compared with wild-type littermates. Arhgap10 mutant mice exhibited an increase in neuronal complexity and spine density in the striatum and NAc. The number of c-Fos-positive cells was significantly increased after methamphetamine treatment in the dorsomedial striatum and NAc core of Arhgap10 mutant mice. These results suggested that schizophrenia-associated Arhgap10 gene mutations result in morphological abnormality of neurons in the striatum and NAc.

研究分野：神経薬理学

キーワード：統合失調症 遺伝子変異 マウス

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、幻覚妄想などの陽性症状、会話や表情の乏しさ、意欲の欠如を特徴とする陰性症状、および記憶・集中力などの認知機能障害を示す精神疾患であり、その有病率は一般人口の約1%である。我が国だけでも約70万人の統合失調症患者が治療中であるが、現在の治療では十分な効果が得られない難治例も多く、その結果、2017年では治療中のうち15.3万人の患者が精神科病床に入院を余儀なくされている。また統合失調症患者は一般人口と比較して、寿命も10年から25年ほど短いことが判明している。以上を勘案し、我が国の統合失調症による経済損失は毎年2兆8千億円 (Neuropsychiatr Dis Treat. 2013) と算出されている。統合失調症が早期に死亡する原因として心循環系疾患が多いことから、脳と心臓の双方に関与する分子が病態の背景にあると推測され、さらに効果に優れると同時に心循環系等への副作用の少ない治療薬の開発が待望されている。

養子研究や双生児研究などの遺伝疫学的研究から、統合失調症の発症には多因子の遺伝要因と、母体ウイルス感染などの周産期のイベントによる環境要因が深く関与していることが示唆されている。特に、その発症に関わる遺伝要因の比率を示す遺伝率は約80%と推測されており、疾患発症に関する遺伝的寄与は大きいと考えられている (Biol Psychiatry. 2018)。しかし、統合失調症の病態の詳細は未だ不明であり、病態に基づく治療薬開発が進んでいないのが現状である。現在、精神疾患の診断は精神症候学に依拠しており、病態を反映した客観的な診断法はなく、治療法の実用化も遅れている。

一般に、ヒトの遺伝子は父母それぞれのゲノムに由来するものを一組ずつ、あわせて二組受け継ぐ。通常、ある遺伝子に着目した場合、それぞれ2つ (=2コピー) の遺伝子を有するものと考えられてきた。しかし近年、個人によっては1つの細胞あたり、ある遺伝子が1コピーのみ、あるいは3コピー以上存在するといった遺伝子のコピー数の個人差 (コピー数多型; CNV) があることが判明した。このCNVは、様々な薬の効きやすさや副作用の違いといった個人の体質差を生み出す原因として注目されており、精神疾患についても特定のCNVが発症に高いリスクを付与することが示唆されている。従来の研究では、一塩基変異 (SNV) に代表される個人間の遺伝子の"塩基配列の違い"が良く知られていた。これに対して、CNVは遺伝子の"数の違い"であり、ゲノム上で遺伝子を丸ごと含むような配列が重複もしくは欠損しているため、時には数1000塩基対~数100万塩基対程度の大きな領域の数が個体間で異なる。したがって、統合失調症は多様な分子病態を包含した異質性の高い疾患であるが、ゲノム解析に基づいた客観的診断法によって患者の病態に合わせた早期の治療的介入が可能になると考えた。

2. 研究の目的

申請者は、名古屋大学医学部附属病院精神科 (尾崎紀夫教授) の研究グループと共同して網羅的ゲノム解析を実施し、統合失調症の発症に強く関連するCNVとしてARHGAP10を含む多数の遺伝子を日本人の統合失調症患者で同定した。ARHGAP10タンパク質は、低分子量Gタンパク質であるRhoAやCdc42を不活性化する機能を有するGTPase活性化タンパク質であり、脳や心筋などを含む生体内に広く分布し、エフェクターであるRhoキナーゼ等の活性制御を通して、アクチン細胞骨格制御など様々な生理機能の調節に重要な役割を果たしている (Cell 1992, Nat Rev Neurosci 2007)。ARHGAP10遺伝子の欠失によるARHGAP10発現量の減少により、RhoAやCdc42の活性型が細胞内で増加し、Rhoキナーゼの活性亢進が示唆される。しかしながら、ゲノム解析で同定された遺伝子変異は新規の変異であり、その機能についてはよくわかっていない。申請者は、分子病態に基づく治療法を独自に開発するため、ゲノム編集技術を用いて統合失調症患者と同様の遺伝子変異を有する新規モデルマウスの作製に成功した。本研究課題では本モデルマウスを用いて統合失調症患者で同定されたARHGAP10遺伝子変異の病態生理学的意義を明らかにする。

3. 研究の方法

(1). Arhgap10 遺伝子の時空間的な発現解析

胎児期14日目、出生後0日、7日、21日、35日、56日の野生型マウスより脳を採取し線条体、前頭皮質、海馬、小脳、および脳幹 (黒質や腹側被蓋野、縫線核などを含む) に切り分け、qPCR法を用い Arhgap10 遺伝子発現を絶対定量した。さらに、出生後56日において、より詳細な部位における Arhgap10 遺伝子発現を調べるため側坐核、線条体、前頭皮質、海馬、黒質・腹側被蓋野、縫線核に切り分け、qPCR法を用い Arhgap10 遺伝子発現を相対定量した。また、in situ hybridization法を用い、組織学的な Arhgap10 遺伝子発現を解析した。

(2). Arhgap10 遺伝子の下流シグナル解析

Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスおよび野生型マウスの線条体及び側坐核を採取し、pMYPT1(Thr696)およびpPAK1 (Ser144)/PAK2 (Ser141)抗体を用い、Western Blottingを行った。

(3). メタンフェタミン誘発性ドーパミン放出の解析

Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスおよび野生型マウスの側坐核に透析プローブを挿入し、メタンフェタミン処置 (1.0 mg/kg, i.p.) 後のドーパミン放出量を in vivo microdialysis 法により測定した。

(4). 神経病理学的解析

Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスおよび野生型マウスにおける線条体および側坐核神経細胞の形態を評価するために Golgi 染色を行った後、sholl 解析およびスパイン密度・形態解析を行った。

(5). メタンフェタミン誘発性認知機能障害の行動薬理的解析

Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスおよび野生型マウスを用い、視覚弁別学習試験および逆転学習を行った。さらに Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスおよび野生型マウスにメタンフェタミン (0.3 mg/kg, i.p.) を投与し、視覚弁別学習試験を行った。

(6). メタンフェタミン誘発性神経活動の解析

Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスおよび野生型マウスにメタンフェタミンを処置し、線条体及び側坐核において c-Fos 染色を行った。

4. 研究成果

(1). Arhgap10 遺伝子の時空間的な発現解析

野生型マウスにおける Arhgap10 遺伝子発現は線条体、前頭皮質、小脳において週齢依存的に有意に発現が増加し、線条体、側坐核、小脳において高い発現を示した (Fig. 1)。in situ hybridization 法でも、線条体および小脳において Arhgap10 遺伝子が高発現することを確認した。

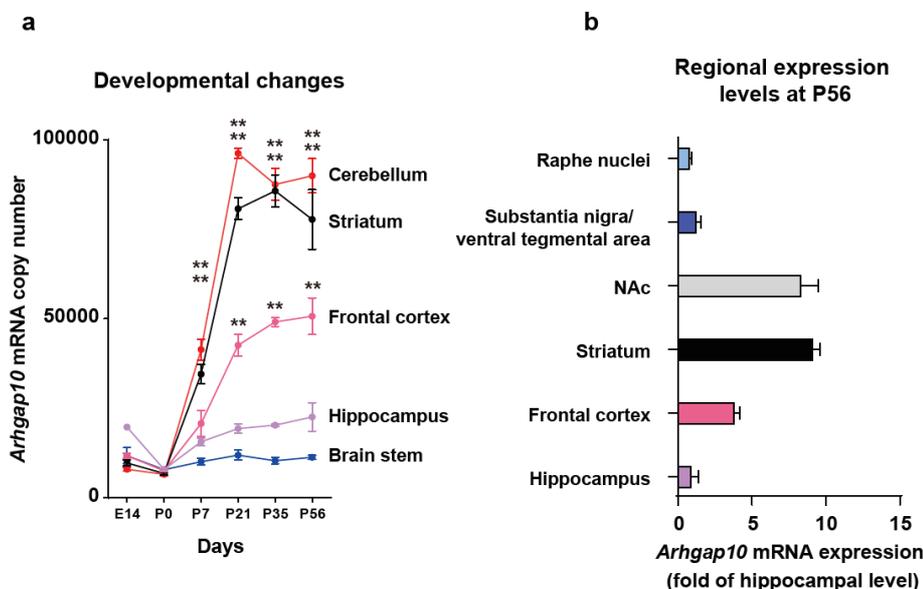


Fig. 1 Spatiotemporal expression of Arhgap10 in the mouse brain. a Temporal changes in brain Arhgap10 mRNA levels in C57BL/6 J mice (n = 3 mice in each time point). b Relative expression of Arhgap10 mRNA levels in the hippocampus, frontal cortex, striatum, nucleus accumbens (NAc), substantia nigra/ventral tegmental area, and raphe nuclei of C57BL/6 J mice at P56 (n = 3 mice).

(2). Arhgap10 遺伝子の下流シグナル解析

Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスは野生型マウスと比較し、線条体及び側坐核における pMYPT1(Thr696) が有意に上昇した (Fig. 2)。同様に、pPAK1 (Ser144)/PAK2 (Ser141)も Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスで有意に上昇した。

(3). メタンフェタミン誘発性ドーパミン放出の解析

Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスにおけるメタンフェタミン処置 (1.0 mg/kg, i.p.) 後の側坐核ドーパミン放出量は野生型マウスとの間に有意な差は認めなかった。

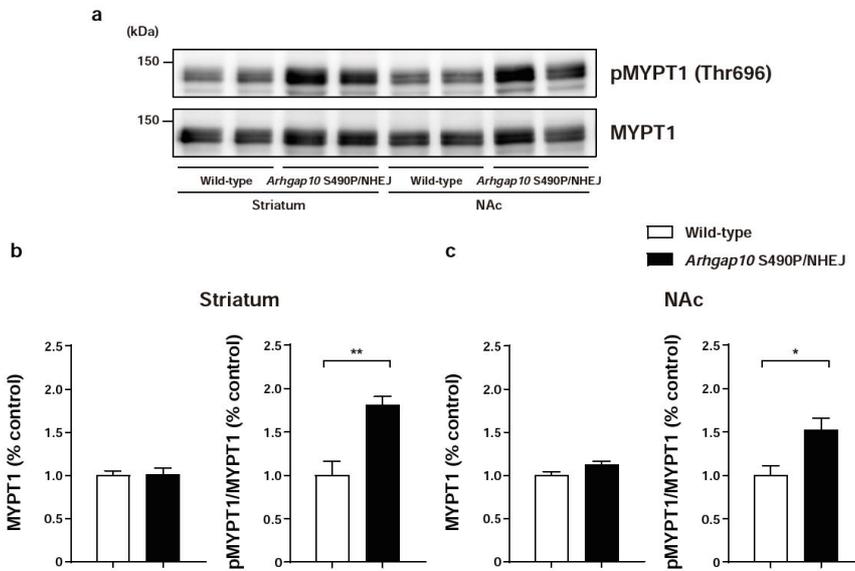


Fig. 2 Activation of MYPT1 in the striatum and NAc of *Arhgap10* S490P/NHEJ mice. a Representative endogenous protein levels of phosphorylated (upper) and total band (lower) of MYPT1 in the striatum and NAc. b, c Quantification of phosphorylated band intensity in the striatum and NAc was normalized to total (b) MYPT1. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. All data are expressed as means \pm

(4). 神経病理学的解析

野生型と比較して *Arhgap10* S490P/NHEJ 変異マウスの線条体及び側坐核神経細胞は、高い樹状突起複雑性を示した (Fig. 3)。また、*Arhgap10* S490P/NHEJ 変異マウスの樹状突起上のスパイン密度は野生型と比べて有意に増加し、特に mushroom 型スパインに顕著な増加が観察された。

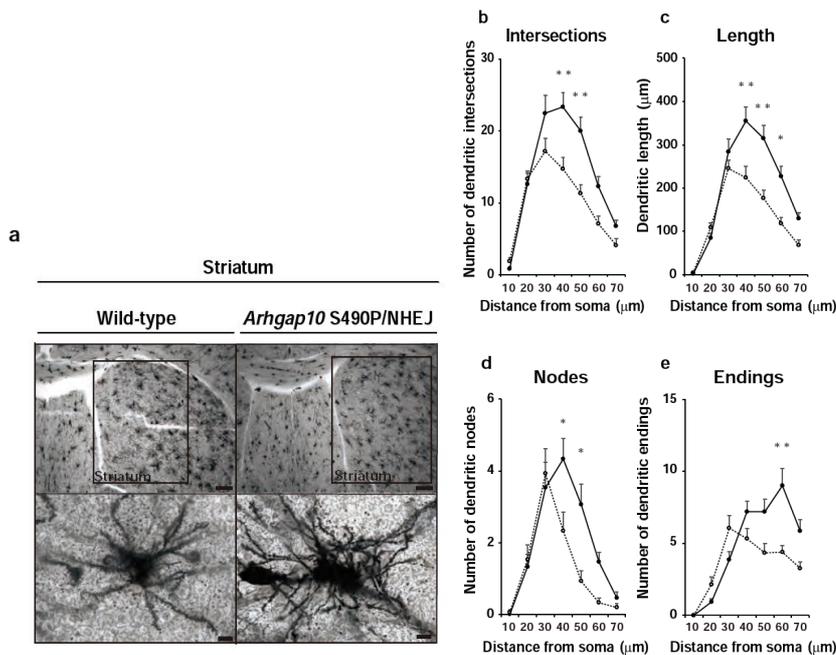


Fig. 3 Abnormal neuronal morphology in the striatum and NAc of *Arhgap10* S490P/NHEJ mice. a Representative images of Golgi-stained single neurons in the striatum. Scale bar: upper panel 300 μm and lower panel 10 μm . b-e quantitative analyses of b intersection, c length, d nodes, e ending in the striatum. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. All data are expressed as means \pm SEM (n = 8-15 neurons from 4-5 mice in each genotype)

(5). メタンフェタミン誘発性認知機能障害の行動薬理的解析

視覚弁別学習試験および逆転学習を行った結果、*Arhgap10* S490P/NHEJ 変異マウスの認知機能に有意な変化は認められなかった。メタンフェタミン (0.3 mg/kg, i.p.) を投与後に行った視覚弁別学習試験では、*Arhgap10* S490P/NHEJ 変異マウスにおいて認知機能障害が観察された。一方、メタンフェタミン (0.3 mg/kg, i.p.) を投与した野生型マウスでは認知機能障害が認められなかった。

(6). メタンフェタミン誘発性神経活動の評価について

Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスの背内側線条体及び側坐核コア領域においてメタンフェタミン (0.3 mg/kg, i.p.) 誘発性の c-Fos 陽性細胞数が、野生型マウスに比べて有意に上昇した (Fig. 4).

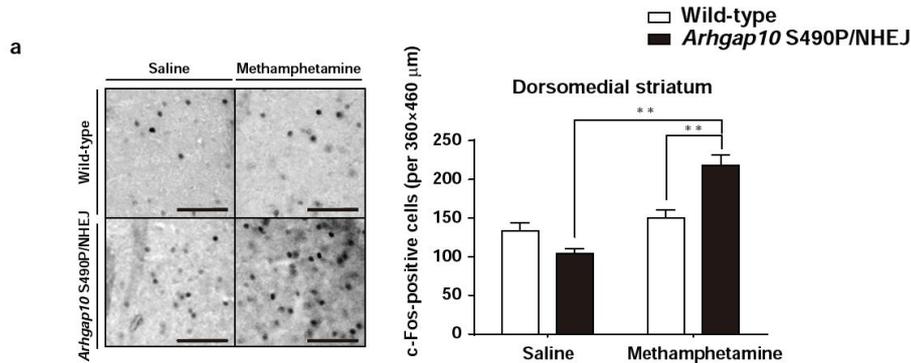


Fig. 4 Methamphetamine-induced changes in neuronal activity of the dorsal striatum and NAc in Arhgap10 S490P/NHEJ mice. a Representative images and the number of c-Fos-positive cells in the dorsomedial striatum. Scale bar indicates 100 μm. **p < 0.01. All data are expressed as means ± SEM (n = 9 slices from 3 mice in each group)

(7). 考察

今回の結果から Arhgap10 遺伝子発現はマウス脳内において週齢依存的に増加し、線条体、側坐核および小脳において高い発現を示すことが分かった。線条体および側坐核は大脳基底核を構成する部位であり、神経細胞として主に GABA 作動性中型有棘神経細胞が全体の 95% を占めることが報告されている。中型有棘細胞は D1R-中型有棘細胞および D2R-中型有棘細胞に大別され、ドーパミン神経からの刺激を受け、神経機能を正常に保っている。過去の報告にて D1R-中型有棘細胞、D2R-中型有棘細胞、ペリサイトおよびアストロサイトに Arhgap10 遺伝子が発現していることが報告されており、Arhgap10 遺伝子変異によりこれら細胞における機能異常が示唆される。ARHGAP10 は Rho-GAP ファミリーに属し、活性型である RhoA または Cdc42 と結合し、不活性型へと変換させることで細胞形態の維持を担っていることが報告されている。今回の我々の結果から Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスの線条体および側坐核において、pMYPT1(Thr696)および pPAK1 (Ser144) /PAK2 (Ser141)の上昇がみられたことから線条体及び側坐核は Arhgap10 遺伝子変異による影響を受けやすいことが示唆された。また、樹状突起複雑性およびスパイン密度や形態は神経機能と強く関係しており、Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスの線条体及び側坐核神経細胞においては樹状突起複雑性およびスパイン密度が上昇したことから、神経細胞機能にも影響を及ぼしていることが考えられる。興味深いことに我々は、Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスの前頭前皮質でスパイン密度が低下することを既に報告している。今回の結果と照らし合わせると ARHGAP10 は前頭前皮質と線条体及び側坐核において異なる制御をしている可能性がある。これらスパインの相反する挙動は統合失調症患者の死後脳解析でも同様の結果が報告されており、詳細に研究することで統合失調症の病態解明につながる可能性がある。メタンフェタミンはシナプス小胞分泌促進とドーパミントランスポーターの逆回転により神経終末からのドーパミン遊離を促進する。また、視覚弁別学習試験には皮質-線条体経路が関与することが報告されており、メタンフェタミンを投与した Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスで認められた視覚弁別学習の障害は線条体及び側坐核神経細胞の異常による可能性がある。さらに、基礎的条件下においてドーパミンは D2R との親和性が高いが、薬物等による発火時は D1R との親和性が高くなる。これは線条体及び側坐核の中型有棘細胞においても同様に、通常では D2R-中型有棘細胞が有意であるが、メタンフェタミン等の刺激時には D1R-中型有棘細胞が有意となる。このことから Arhgap10 S490P/NHEJ 変異マウスにおけるメタンフェタミン誘発性視覚弁別学習試験の障害は線条体および側坐核神経細胞の D1R-中型有棘細胞異常による可能性がある。

以上の結果より Arhgap10 遺伝子変異は線条体及び側坐核神経細胞の異常を引き起こし、統合失調症患者で観察される薬物反応性の異常を引き起こしている可能性がある。

< 引用文献 >

Hada, K., Wulaer, B., Nagai, T., Itoh, N., Sawahata, M., Sobue, A., Mizoguchi, H., Mori, D., Kushima, I., Nabeshima, T., Ozaki, N., Yamada, K. Mice carrying a schizophrenia-associated mutation of the Arhgap10 gene are vulnerable to the effects of methamphetamine treatment on cognitive function: association with morphological abnormalities in striatal neurons. *Mol. Brain*, 14, 21, 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8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 7件）

1. 著者名 Hada, K., Wulaer, B., Nagai, T., Itoh, N., Sawahata, M., Sobue, A., Mizoguchi, H., Mori, D., Kushima, I., Nabeshima, T., Ozaki, N., Yamada, K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Mice carrying a schizophrenia-associated mutation of the Arhgap10 gene are vulnerable to the effects of methamphetamine treatment on cognitive function: association with morphological abnormalities in striatal neurons.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol. Brain	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13041-021-00735-4	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 Lin, Y-H., Yamahashi, Y., Kuroda, K., Faruk M. O., Zhang, X., Yamada, K., Yamanaka, A., Nagai, T., Kaibuchi, K.	4. 巻 144
2. 論文標題 Accumbal D2R-medium spiny neurons regulate aversive behaviors through PKA-Rap1 pathway.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurocham. Int.	6. 最初と最後の頁 104954
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuint.2020.104935	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 Sawahata, M., Asano, H., Nagai, T., Ito, N., Kohno, T., Nabeshima, T., Hattori, M., Yamada, K.	4. 巻 173
2. 論文標題 Microinjection of Reelin into the mPFC prevents MK-801-induced recognition memory impairment in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacol. Res.	6. 最初と最後の頁 105832
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.phrs.2021.105832	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, R., Koebis, M., Nagai, T., Shimizu, K., Liao, J., Wulaer, B., Sugaya, Y., Nagahama, K., Uesaka, N., Kushima, I., Mori, D., Maruyama, K., Nakao, K., Kurihara, H., Yamada, K., Kano, M., Fukada, Y., Ozaki, N., Aiba, A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive analysis of a novel mouse model of the 22q11.2 deletion syndrome: a model with the most common 3.0-Mb deletion at the human 22q11.2 locus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transl. Psychiatry	6. 最初と最後の頁 35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41398-020-0723-z	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 Sawahata, M., Mori, D., Arioka, Y., Kubo, H., Kushima, I., Kitagawa, K., Sobue, A., Shishido, E., Sekiguchi, M., Kodama, A., Ikeda, R., Aleksic, B., Kimura, H., Ishizuka, K., Nagai, T., Kaibuchi, K., Nabeshima, T., Yamada, K., Ozaki, N.	4. 巻 74
2. 論文標題 Generation and analysis of novel ReIn-deleted mouse model corresponding to exonic ReIn deletion in schizophrenia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin. Neurosci.	6. 最初と最後の頁 318-327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12993	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 Hori, K., Yamashiro, K., Nagai, T., Shan, W., Egusa, S.F., Shimaoka, K., Kuniishi, H., Sekiguchi, M., Go, Y., Tatsumoto, S., Yamada, M., Shiraishi, R., Kanno, K., Miyashita, S., Sakamoto, A., Abe, M., Sakimura, K., Sone, M., Sohya, K., Kunugi, H., Wada, K., Yamada, M., Yamada, K., Hoshino, M.	4. 巻 23
2. 論文標題 AUTS2 regulation of synapses for proper synaptic inputs and social communication.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101183	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 Sekiguchi, M., et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 ARHGAP10, which encodes Rho GTPase-activating protein 10, is a novel gene for schizophrenia risk.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transl. Psychiatry	6. 最初と最後の頁 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-00917-z.	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 Ibi, D., Nakasai, G., Koide N., Sawahata, M., Kohno, T., Takaba, R., Nagai, T., Hattori, M., Nabeshima, T., Yamada, K., Hiramatsu, M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Reelin supplementation into the hippocampus rescues abnormal behavior in a mouse model of neurodevelopmental disorders.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front. Cell. Neurosci.	6. 最初と最後の頁 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2020.00285	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 永井拓
2. 発表標題 快・不快を生み出す脳内分子メカニズム
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井拓
2. 発表標題 情動行動とタンパク質リン酸化
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井拓
2. 発表標題 コカインにより惹起されるリン酸化シグナルの解明
3. 学会等名 2021年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井拓
2. 発表標題 情動行動の発現に関与する脳内シグナル伝達機構
3. 学会等名 2021年度生理学研究所研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井拓, 尾崎紀夫, 山田清文.
2. 発表標題 客観的な診断に基づく統合失調症の新規治療法の開発
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永井拓
2. 発表標題 次世代を担う若き医療薬科学研究者達へ繋ぐバトン：恩師からのメッセージ
3. 学会等名 第14回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永井拓
2. 発表標題 精神疾患の新規薬物療法を目指したリバーストランスレーショナルリサーチ
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会（招待講演）
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

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