

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

## I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業  
(英語) Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 骨を基軸とする代謝ネットワークの解明  
(英語) Understanding regulatory metabolic network centering on bone tissue

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科細胞生理学分野  
講師 佐藤 信吾

所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School, Dept. of  
Physiology and Cell Biology, Lecturer, Shingo Sato

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 骨代謝ネットワークの分子機構の解明  
開発課題名： (英語) Identifying the molecular mechanisms of bone metabolic network

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科細胞生理学分野  
講師 佐藤 信吾

所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School, Dept. of  
Physiology and Cell Biology, Lecturer, Shingo Sato

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

### 和文

#### 1. 骨代謝の恒常性維持におけるセマフォリン(Sema)シグナルの意義の解明

我々は Sema3A を神経特異的に欠損させたマウスの解析により、感覚神経系が骨量維持に重要な機能を果たしていることを明らかにした。しかしながら、神経由来の Sema3A による感覚神経の調節機構や神経以外由来の Sema3A の骨代謝への影響はよくわかっていない。そこで、各種組織特異的 Sema3A 欠損マウスおよびを作成し、骨の構造解析および組織学的解析を行った。また、Sema3A は、

受容体である Neuropilin-1 (Npn1) と細胞上で特殊な複合体を形成して細胞内へとシグナルを伝えられると考えられているため、各種組織特異的 Npn1 欠損マウスも作成し、骨の解析を進めた。

## 2. 骨にかかるストレス感知—感覚神経、交感神経および血管系のネットワーク—

荷重の減少は骨粗鬆症を誘発することから、骨はメカニカルストレスを感知し骨の恒常性を維持する臓器であると考えられているものの、その感知機構は未解明のままである。そこで我々は、尾部懸垂による後肢免荷モデルを使用し、メカニカルストレス応答が骨の神経系や血管系に与える影響を解析した。その結果、免荷は骨量の減少を誘導するだけでなく、骨内の神経形成の低下も引き起こすことを見出した。また、複数の感覚神経障害マウスモデルを確立し、その骨量や骨組織における神経・血管の微細構造を解析することで、ストレス感知における神経系および血管系の意義を明らかにしつつある。また、神経-血管-骨代謝の関係性を三次元的に解析するために、骨組織の透明化技術の開発を進めており、骨組織内の血管および神経の描出の精度は、この1年で飛躍的に改善した。

## 3. 骨における感覚神経情報伝達機構の解明

我々は感覚神経系が骨量維持に重要であることを見出しているが、その情報伝達機構は不明である。そこで我々は、様々な神経トレーシング実験を駆使し、感覚神経から骨組織あるいは骨組織から中枢への神経回路の同定を進めている。EGFP を発現するウイルストランスジェニックマウスをマウスの脛骨骨髓内に投与した実験では、DRG 内にウイルス由来の蛍光タンパクを発現する多数の神経細胞が認められた。

## 4. ビタミン D によるエネルギー代謝調節機構の解明

我々は、肥満マウスモデルを用いて、ビタミン D の脳室内投与が体重増加を抑制することや、エネルギー消費量を増加させることを見出した。さらに、各種臓器特異的 VDR 欠損マウスを作成し、骨の解析のみならず、代謝動態や脳の高次機能を含めた多面的な解析を進めた。

## 英文

### 1. Elucidation of the significance of semaphorin signaling in the maintenance of bone homeostasis.

Through the analysis of nerve-specific semaphorin 3a (Sema3A) deficient mice, we have previously demonstrated that the sensory nervous system plays an important role in the maintenance of bone mass. However, the regulatory mechanism of bone metabolism by the sensory nervous system via Sema3A signaling is not well understood. Therefore, we have established several tissue-specific Sema3A deficient mice and performed bone structural and histological analysis. In addition, as neuropilin-1 (Npn1) is thought as a receptor of Sema3A, we have also established several tissue-specific Npn1 deficient mice and examined their bone mass.

### 2. Identification of mechanical stress-sensing mechanism in bone

Bone is thought to be an organ that senses mechanical stress and maintains bone homeostasis, but its sensing mechanism remains unclear. So, we investigated the role of mechanical stress in the neurogenesis or vasculogenesis in bone using hindlimb unloading mouse model by tail suspension. We demonstrated that tail suspension induced a remarkably decreased bone mass as well as a reduction in neurogenesis. We have also established several mouse models in which the

sensory nervous system is activated or impaired and performed bone structural and histological analysis. In addition, in order to analyze the relationship of nerve, blood vessel, and bone metabolism three-dimensionally, we advanced the development of a novel bone clearing technique.

### 3. Elucidation of sensory neural pathway in bone

We have recently revealed that sensory nerves inside bone have a crucial role in regulating bone mass, but the sensory neural pathway in bone is unknown. So, we performed neuronal tracing experiments using various neuronal tracers to identify the neural pathway connecting sensory nerves with bone tissue. In a recent experiment, a virus tracer expressing EGFP was administered into the bone marrow of mouse tibia. Three days after the virus injection, a lot of GFP-expressing neurons were observed in DRG on the same side as the injection site.

### 4. Elucidation of the regulatory mechanism of energy metabolism by vitamin D

We demonstrated that intracerebral administration of vitamin D into obesity model mice suppressed body weight gain and increased energy expenditure. Moreover, we also established various tissue-specific vitamin D receptor (VDR) deficient mice and performed multidimensional analyses including bone analysis, metabolic analysis, and brain function analysis.

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 7 件)

1. Yoshinori Asou, Munetaka Iwata, Hiroki Ochi, Maierhaba Ailixiding, Zulipiya Aibibula, Jinying Piao, Guangwen Jin, Yasushi Hara, Atsushi Okawa. Pleiotropic Functions of High Fat Diet in the Etiology of Osteoarthritis. *PLoS ONE*. 2016; 11(9); e0162794
2. Masanori Saito, Mieradili Mulati, S Zakiah A Talib, Philipp Kaldis, Shu Takeda, Atsushi Okawa, Hiroyuki Inose. The Indispensable Role of Cyclin-Dependent Kinase 1 in Skeletal Development. *Sci Rep*. 2016.02; 6; 20622
3. Yoichi Imai, Eri Ohta, Shu Takeda, Satoko Sunamura, Mariko Ishibashi, Hideto Tamura, Yan-Hua Wang, Atsuko Deguchi, Junji Tanaka, Yoshiro Maru, Toshiko Motoji. Histone deacetylase inhibitor panobinostat induces calcineurin degradation in multiple myeloma. *JCI Insight*. 2016.04; 1(5); e85061
4. Shingo Sato, Tang YJ, Wei Q, Hirata M, Weng A, Han I, Okawa A, Takeda S, Whetstone H, Nadesan P, Kirsch DG, Wunder JS, Alman BA. Mesenchymal tumors can derive from Ng2/Cspg4-expressing pericytes with  $\beta$ -catenin modulating the neoplastic phenotype. *Cell Rep*. 2016.07; 16(4); 917-927
5. Takashi Iezaki, Kakeru Ozaki, Kazuya Fukasawa, Makoto Inoue, Shigetaka Kitajima, Takeshi Muneta, Shu Takeda, Hiroyuki Fujita, Yuki Onishi, Tetsuhiro Horie, Yukio Yoneda, Takeshi Takarada, Eiichi Hinoi. ATF3 deficiency in chondrocytes alleviates osteoarthritis development. *J. Pathol*. 2016.08; 239(4); 426-437

6. Takeshi Takarada, Cheng Xu, Hiroki Ochi, Ryota Nakazato, Daisuke Yamada, Saki Nakamura, Ayumi Kodama, Shigeki Shimba, Michihiro Mieda, Kazuya Fukasawa, Kakeru Ozaki, Takashi Iezaki, Koichi Fu-jikawa, Yukio Yoneda, Rika Numano, Akiko Hida, Hajime Tei, Shu Takeda, Eiichi Hinoi. Bone Resorption Is Regulated by Circadian Clock in Osteoblasts. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 32(4); 872-881
7. Masahiro Niimura, Tsuyoshi Sato, Yuichiro Enoki, Masahiko Okubo, Shoichiro Kokabu, Shu Takeda, Tetsuya Yoda. Semaphorin 3A Promotes Dendrite Elongation of Osteocytes in Association with Down- regulation of CDK6. *In Vivo.* 30(3); 231-236
8. Sato S, Takeda S. The regulation of various organs by osteoblasts. *Clin Calcium.* 26(5), 721-727, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 竹田 秀. 骨粗鬆症治療薬の使い分け-病態に応じた最適治療を探る-. 第3 回Geriatric Diseases Seminar 2016. 01. 28 神戸市立医療センター中央市民病院、神戸市
2. 竹田 秀. 臓器ネットワークからみた骨粗鬆症の病態と治療. 第37 回東北骨代謝・骨粗鬆症研究会2016. 02. 06 仙台サンプラザ、仙台市
3. 竹田 秀. 原発性、続発性骨粗鬆症の病態と治療-ステロイド性骨粗鬆症ガイドラインをふまえて-. 第18 回 多摩骨代謝研究会2016. 02. 13 吉祥寺東急REI ホテル
4. 竹田 秀. 骨粗鬆症の病態と治療-RANKL 阻害薬の位置付け-. 第31 回立川整形外科開業医学会学術講演会 2016. 02. 16 パレスホテル立川、東京
5. 佐藤信吾. 骨軟部腫瘍の起源とこれから. 第242 回関東骨軟部腫瘍研究会2016. 03. 08 東京
6. 佐藤信吾. 血管周皮細胞（ペリサイト）の生物学的特性と肉腫起源細胞の可能性. 第13 回関東骨軟部腫瘍の基礎を語る会2016. 04. 09 ホテルサンバレー富士見、伊豆の国市
7. 竹田 秀. 骨粗鬆症. 第89 回日本整形外科学会学術総会2016. 05. 14 パシフィコ横浜、横浜市  
竹田 秀. 高齢者ネフローゼ症候群の病態-骨代謝に注目して-. 第59 回日本腎臓学会学術総会2016. 06. 17 パシフィコ横浜、横浜
8. 佐藤信吾, 平井高志, 請川大, 松本誠一, 竹田 秀, 大川淳. 医歯学融合集学的骨転移診療体制構築による緊急手術削減効果. 第49 回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会2016. 07. 14 東京ドームホテル, 東京
9. 平川弘幸, 佐藤信吾, 越智広樹, 砂村聡子, 瀧永博之, 竹田 秀. 抗HIV 薬による骨折リスク上昇のメカニズムの解明. 第16 回東京骨関節フォーラム2016. 07. 30 東京医科歯科大学, 東京  
器官システム制御学講座
10. 橋本恭子, 越智広樹, 佐藤信吾, 加藤茂明, 竹田 秀. 脂肪組織特異的ビタミンD 受容体欠損マウスにおける代謝解析. 第2 回Neo Vitamin D Workshop 2016. 08. 26 TKP ガーデンシティ品川, 東京
11. 佐藤信吾. 骨軟部肉腫の起源と下垂体腫瘍の起源は同一か? . 骨・軟部腫瘍の基礎を語る会 2016 2016. 10. 13 福岡サンパレス, 福岡市
12. 佐藤信吾, Benjamin Alman, 竹田 秀, 大川淳. 骨軟部肉腫の起源と下垂体腫瘍の起源は同一か? . 第31 回日本整形外科学会基礎学術集会2016. 10. 13 福岡国際会議場, 福岡市

13. 橋本恭子, 砂村聡子, 越智広樹, 二口充, 竹田 秀, 佐藤信吾. がん細胞由来分泌型マイクロRNA が造骨型骨転移を惹起する. 第14 回関東骨軟部腫瘍の基礎を語る会2016.10.29 イイノホール&カンファレンスセンター, 東京
14. Shingo Sato, Yuning J. Tang, Qingxia Wei, Makoto Hirata, Ilkyu Han, Shu Takeda, David G. Kirsch, Jay S. Wunder, Benjamin A. Alman. Mesenchymal tumors can derive from NG2-expressing pericytes with beta-catenin modulating the neoplastic phenotype. Connective Tissue Oncology Society Meeting 2016 2016.11.11 Lisbon, Portugal
15. 佐藤信吾, 越智広樹, 竹田 秀. 臓器連関の視点から俯瞰した骨の老化の新たなメカニズム. 第39 回日本分子生物学会年会2016.12.02 パシフィコ横浜, 横浜市
16. 佐藤信吾, 越智広樹, 竹田 秀. 骨を基軸とする臓器間ネットワーク機構. 第20 回日本心血管内分泌代謝学会 2016.12.16 東京コンベンションホール, 東京
17. 佐藤信吾. 骨転移患者の骨折や麻痺を防ぐために整形外科医ができること. 第 45 回 Kyoto Orthopaedic Seminar. 2017.3.7. 京都大学芝蘭会館, 京都

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 東京医科歯科大、がんの骨転移促す新物質、「造骨型」診断・治療に光,2016 年08 月「造骨型」と呼ばれるタイプのがんの骨転移とマイクロRNA の関連について (日経産業新聞 平成28 年8月30 日8 面)
2. 佐藤信吾.-がん治療update- 整形外科「骨転移専門外来」をご活用ください! 第3回「がんを考える」市民公開講座.2017.1.15. 東京医科歯科大学, 東京

### (4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

## I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業  
(英語) Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名： (日本語) 骨を基軸とする代謝ネットワークの解明  
(英語) Understanding regulatory metabolic network centering on bone tissue
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科細胞生理学分野  
講師 佐藤 信吾
- 所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School, Dept. of  
Physiology and Cell Biology, Lecturer, Shingo Sato
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 骨における神経系の情報伝達機構の解明  
開発課題名： (英語) Identifying neuronal signaling pathways in bone
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人名古屋大学環境医学研究所 神経系分野 II 教授 山中 章弘  
所属 役職 氏名： (英語) Nagoya University, Research Institute of Environmental Medicine,  
Department of Neuroscience II, Professor, Akihiro Yamanaka

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発代表者による報告の場合
- ・ 研究開発分担者による報告の場合  
研究開発代表者：国立大学法人東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・細胞生理学分野・佐藤信吾 総括研究報告を参照。

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 6件、国際誌 7件）

1. Top-down cortical input during NREM sleep consolidates perceptual memory. MIYAMOTO D, HIRAI D, FUNG CC, INUTSUKAA, ODAGAWA M, SUZUKI T, BOEHRINGER R, ADAIKKAN C, MATSUBARA C, MATSUKI N, FUKAI T, MCHUGH TJ, YAMANAKAA, MURAYAMA M. *Science*. 2016, 352(6291),1315-1318.
2. 山中章弘. オレキシン受容体の種類. *Clinical Neuroscience*. 2016, 34(5), 496-497.
3. 山下貴之, 山中章弘. オレキシン受容体の生理的および薬理的機能. *Clinical Neuroscience*. 2016, 34(6), 612-613.
4. 蛭原功介, 山中章弘. オレキシン受容体の関連物質をターゲットとした臨床応用. *Clinical Neuroscience*. 2016, 34(7), 740-741.
5. 山中章弘. DREADD による神経活動操作と精神医学研究. *分子精神医*. 2016, 16(3), 45-47.
6. INUTSUKA A, YAMASHITA A, CHOWDHURY S, NAKAI J, OHKURA M, TAGUCHI T, YAMANAKAA. The integrative role of orexin/hypocretin neurons in nociceptive perception and analgesic regulation. *Scientific Reports*. 2016, 6, 29480.
7. DERGACHEVA O, YAMANAKAA, SCHWARTZ AR, POLOTSKY VY, MENDELOWITZ D. Direct projections from hypothalamic orexin neurons to brainstem cardiac vagal neurons. *Neuroscience*. 2016, 339, 47-53.
8. DERGACHEVA O, YAMANAKAA, SCHWARTZ AR, POLOTSKY VY, MENDELOWITZ D. Hypoxia and hypercapnia inhibit hypothalamic orexin neurons in rats. *Journal of Neurophysiology*. 2016, 16(5), 2250-2259.
9. CHOWDHURY S, YAMANAKAA. Optogenetic activation of serotonergic terminals facilitates GABAergic inhibitory input to orexin/hypocretin neurons. *Scientific Reports*. 2016, 6, 36039.
10. WAKAIZUMI K, KONDO T, HAMADA Y, NARITA M, KAWABE R, NARITA H, WATANABE M, KATO S, SENBA E, KOBAYASHI K, KUZUMAKI N, YAMANAKAA, MORISAKI H, NARITA M. Involvement of mesolimbic dopaminergic network in neuropathic pain relief by treadmill exercise: A study for specific neural control with Gi-DREADD in mice. *Molecular Pain*. 2016, 12, 1-11.
11. HAYASHI K, KATANOSAKA K, ABE M, YAMANAKAA, NOSAKA K, MIZUMURA K, TAGUCHI T. Muscular mechanical hyperalgesia after lengthening contractions in rats depends on stretch velocity and range of motion. *European Journal of Pain*. 2017, 21(1), 125-139
12. 山中章弘. オレキシンを中心とした睡眠覚醒調節の神経機構. *高齢者の睡眠とその障害*. 2017, 221-228.
13. 山中章弘. 睡眠覚醒調節におけるオレキシンの役割. *医薬ジャーナル*. 2017, 53(2), 97-100.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. オレキシンとは？睡眠覚醒調節における役割について、口頭、山中章弘、長岡不眠症フォーラム、2016/4/19、国内。
2. 視床下部神経による睡眠覚醒と記憶の制御メカニズム、口頭、山中章弘、広島大学インキュベーション研究拠点「本能行動の発現メカニズムに関する総合科学研究推進拠点—大学生の生活習慣及び科学リテラシーの確立へ向けて—」、2016/16、国内。
3. The role of hypothalamic peptidergic neurons in the regulation of brain states, 口頭、Yamanaka A, 10th FENS Forum of Neuroscience 2016, 2016/7/3, 国外。
4. ファイバーフォトメトリを用いた視床下部オレキシン神経活動の記録、口頭、山中章弘、犬束 歩、山下 哲、田口 徹、第 39 回日本神経科学大会、2016/7/22、国内。
5. ファイバーレス光遺伝学開発と睡眠覚醒・記憶操作への応用、口頭、山中章弘、ルミノジェネティクス研究会、2016/7/23、国内。
6. オレキシン神経による鎮痛作用、口頭、犬束 歩、山下 哲、スリカント チョドリ、田口 徹、山中章弘、第 36 回鎮痛薬・オピオイドペプチンポジウム、2016/8/19、国内。
7. 本能行動調節を目指す創薬・医療薬理、口頭、山中章弘、犬束 歩、山下 哲、田口 徹、次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016、2016/8/24、国内。
8. オレキシン受容体拮抗薬とベンゾ系・非ベンゾ系薬との作用メカニズムの違いについて、口頭、山中章弘、高齢者不眠症セミナー、2016/9/7、国内。
9. Hypothalamic peptidergic neurons regulates sleep/wakefulness and memory, ポスター、Izawa S, Inoue R, Mukai Y, Terao A, Chowdhury S, Mizoguchi H, Yamanaka A, 23rd Congress of the European Sleep Research Society (ESRS) 2016, 2016/9/14, 国外。
10. Hypothalamic neurons regulate sleep/wakefulness and memory, 口頭、Yamanaka A, CNS Collaborators Day 2016 "Emerging Techniques", 2016/9/22, 国外。
11. 様々な神経活動操作法による生理機能の解明、口頭、山中章弘、第 10 回骨・軟骨フロンティア、2016/11/5、国内。
12. 視床下部神経細胞による睡眠覚醒、睡眠関連機能の調節メカニズム、口頭、山中章弘、第 23 回日本時間生物学会学術大会、2016/11/13、国内。
13. Hypothalamic melanin concentrating hormone (MCH) neurons inhibiting memory formation during sleep, 口頭、Yamanaka A, Neuroscience 2016 Satellite Meeting "Wiring and Functional Principles of Neural Circuits", 2016/11/18, 国外。
14. 社会性に関わる神経への入力経路同定と回路機能解析、口頭、山中章弘、平成 28 年度生理研研究会・第 6 回社会神経科学研究会「社会の成り立ちを支える内分泌学」、2016/11/24、国内。
15. Good sleep: Relief from sleep disorder, 口頭、Yamanaka A, Fifteenth Japanese-American Kavli Frontiers of Science Symposium, 2016/12/4, 国外。
16. 神経ペプチドによる睡眠と記憶の制御、口頭、山中章弘、第 2 回名古屋大学—ラクオリア創薬 創薬シンポジウム、2016/12/8、国内。
17. Hypothalamic neurons regulate sleep/wakefulness and memory, 口頭、Yamanaka A, The 5th Annual IIIS Symposium, 2016/12/12, 国内。

18. 視床下部神経による睡眠と記憶の制御, 口頭, 山中章弘, 神戸大学医学研究科薬理学分野講演会, 2017/2/14, 国内.
19. 視床下部神経による睡眠覚醒と記憶の制御, 口頭, 山中章弘, 都医学研セミナー, 2017/2/15, 国内.
20. 睡眠障害モデルマウス作成と機能解析, 口頭, 山中章弘, 都医学研プロジェクトセミナー, 2017/2/15, 国内.
21. 光遺伝学・薬理遺伝学を用いた神経活動操作による睡眠覚醒制御と記憶制御, 口頭, 山中章弘, 新潟脳神経研究会特別例会, 2017/2/28, 国内.
22. 視床下部神経による睡眠覚醒調節のメカニズム, 口頭, 山中章弘, 第 78 回原研研究集会, 2017/3/15, 国内.
23. 視床下部神経細胞の活動記録と活動操作, 口頭, 山中章弘, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/3/17, 国内.
24. 視床下部神経活動の記録と操作による睡眠覚醒と記憶の制御機構の解明, 口頭, 山中章弘, 第 94 回日本生理学会大会, 2017.3, 国内.

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 睡眠と覚醒を司る脳の仕組み, ラジオ放送, 山中章弘, 平成 28 年度名古屋大学公開講座 個と集団 ネットワークの様々な様相, 2016/7/3, 国内.
2. 睡眠と覚醒を司る脳の仕組み, 講演, 山中章弘, 平成 28 年度名古屋大学公開講座 個と集団 ネットワークの様々な様相, 2016/9/1, 国内.
3. ①睡眠・覚醒のメカニズム ②睡眠薬の理解, 山中章弘, 日本睡眠教育機構 第 12 回「睡眠健康指導士 上級講座」, 2016/7/16, 国内.
4. 睡眠覚醒の基礎 ～神経による調節メカニズム～, 山中章弘, 名古屋大学環境医学研究所市民公開講座 2016 最新脳科学が解き明かす睡眠の謎 ～ヒトはなぜ眠るのか～, 2016/10/15, 国内.
5. 睡眠と覚醒の最新脳科学～眠りを変えて人生を変える～, 山中章弘, 香川県立香川中央高等学校創立 30 周年記念講演会, 2016/11/1, 国内.

### (4) 特許出願

該当なし