

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08728

研究課題名(和文)炎症メディエーターMRP8が腎炎進展に果たす役割の検討

研究課題名(英文)Role of MRP8 in the progression of glomerulonephritis

研究代表者

桑原 孝成 (Kuwabara, Takashige)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・准教授

研究者番号：00393356

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)：本研究により、慢性炎症の一端を担うmyeloid-related protein 8(MRP8)が骨髄由来細胞のキャラクターに影響することで、糸球体腎炎(正確には抗GBM腎炎モデル)の進展に重要であることが明らかとなった(Hata Y, Kuwabara T. Sci Rep 2020)。さらに高リン血症を呈する末期腎不全維持透析患者においては、血中MRP8濃度が生命予後と有意に関連することを見出した(Kanki T, Kuwabara T. BMC Nephrol 2020)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、腎臓病の中でも予後不良とされる抗糸球体基底膜抗体腎炎の病態の一端を明らかにすることができた。その中で内因性リガンドの一つであるMRP8が重要な役割を果たすことが分かり、今後の新しい治療標的となりうることが期待される。

また、維持血液透析患者は非透析患者と比較して生命予後は悪く、予後不良と関連するMRP8の病態的意義を明らかにしていくことが今後の課題となる。とりわけ心血管疾患が死亡の大きな原因であり、MRP8が心血管イベントリスクとどのように関わるのか、その機序解明が必要である。

研究成果の概要(英文)：The present study revealed that myeloid-related protein 8 (MRP8), which is involved in chronic inflammation, plays an important role in the development of glomerulonephritis (more precisely, the anti-GBM nephritis model) by affecting the character of bone marrow-derived cells (Hata Y, Kuwabara T. Sci Rep 2020). Furthermore, in the patients undergoing maintenance hemodialysis with hyperphosphatemia, we found that blood MRP8 levels were significantly associated with life expectancy (Kanki T, Kuwabara T. BMC Nephrol 2020).

研究分野：腎臓内科学

キーワード：内因性リガンド MRP8 抗GBM腎炎 透析患者 生命予後

1. 研究開始当初の背景

本邦における CKD 患者数は 1300 万人超、CKD から透析へ移行する患者数は年間約 4 万人に迫っており、CKD 対策は国策における最重要課題の一つである。申請者は糖尿病性腎症の糸球体病変に着目した検討を行ってきた。糖尿病やその合併症に重要な役割を果たす、内因性リガンドと病原体センサー間の相互作用による慢性炎症(自然炎症)(Donath MY. *Nat Rev Immunol* 2011)が糖尿病性腎症進展にも関与しており、中でも TLR4 とその内因性リガンドの一つである MRP8 の重要性を報告した(Kuwabara T. *Diabetologia* 2012, *Clin Exp Nephrol* 2014)。MRP8 は好中球顆粒より発見された、S100 ファミリーに属する細胞質内 Ca 結合蛋白である(Odink K. *Nature* 1987)。しかしながらその後の検討により、MRP8 は細胞外へ分泌あるいは放出されて内因性リガンドして敗血症性ショック、SLE など非常に重要な役割を果たすことが明らかにされた(Vogl T. *Nat Med* 2007, Loser K. *Nat Med* 2010)。申請者自身、MRP8 は TLR4 リガンドである lipopolysaccharide (LPS)の炎症誘導効果を強力に増幅することを確認している。さらにレポーターマウスを用いた検討により、MRP8 は障害部位局所の炎症を鋭敏に反映することが報告されている (Vogl T. *Nat Commun* 2014)。実際、腎生検標本を用いた検討により、糸球体局所の炎症部位に合致して MRP8 陽性細胞の強い集積が認められる。さらに重要なこととして、MRP8 発現は糖尿病性腎症、半月体形成性腎炎などの腎予後と関連することが申請者(Kuwabara T. *PLoS One* 2014)および海外(Jin Y. *Diabetes Care* 2013, Pepper RJ. *Kidney Int* 2013)から報告されている。MRP8 はアトピー性皮膚炎や乾癬などの炎症性疾患に対する外用薬の治療標的として、治療薬探索が行われている。MRP8 そのもの、あるいは MRP8 誘導を制御できるような手段は、新しい腎疾患治療薬として有用な可能性が期待される。

2. 研究の目的

自然免疫受容体の一つである TLR4 を欠損することで、糖尿病性腎症や免疫学的腎炎などが軽減し、TLR4 阻害薬もすでに存在している。しかしながら、糖尿病や腎疾患患者において TLR4 の直接遮断は重篤な感染リスクを伴うため、実臨床での応用には至っていない。一方、前述の通り MRP8 はストレス環境下で細胞外に分泌あるいは放出され、TLR4(あるいは RAGE)を介したシグナルを増強する内因性リガンドであり、より安全かつ特異性の高い標的となりうる。しかしながら、MRP8 欠損マウスが胎生致死(Passey RJ. *J Immunol* 1999)であることから、過去の報告は全て MRP8 の binding partner である MRP14 欠損マウスを用いた間接的な証明であり、MRP8 に対する直接介入効果を in vivo レベルで立証した報告はない。申請者は最近、MRP8 の主たる発現細胞である、骨髄由来細胞特異的 MRP8 欠損マウス(MyMRP8KO)を作成、半月体形成性腎炎が軽減することを確認できた。本研究では、MRP8 欠損が M ϕ 、好中球を主体とする骨髄由来細胞にどのような影響を与えることによって、腎炎軽減に繋がっているのか、その機序を in vitro, in vivo の両方で明らかにすることを目的とする。

もう一つの目的は、病態反映マーカーとしての応用を目指した検討である。MRP8 は通常、我々の生体内で MRP14 とヘテロダイマーを形成することで安定化して存在する。血中安定体である MRP8/14 についてはリウマチ、急性冠症候群のマーカーになり得ることが以前より知られており(Rycke L. *J Pathol* 2005; Altwegg L. *Eur Heart J* 2007)、新規性は少ないものと考えていたが、血液透析(HD)患者で血中 MRP8/14 濃度を測定した結果、通常の炎症マーカーとは異なる意義が示唆された(後述)。現時点で透析患者における血中 MRP8/14 の意義に関する報告は、少数例の腹膜透析患者の生命予後を検討した一報がヒットするのみである(Poon PY. *Kidney Blood Press Res* 2012)。血液透析患者における血中 MRP8/14 の臨床的意義を検討する。

3. 研究の方法

1) MRP8 欠損が Mφ, 好中球を主体とする骨髄由来細胞にどのような影響を与えることにより、腎炎軽減に繋がっているのか、その機序を in vitro, in vivo の両方で明らかにする

骨髄由来細胞特異的MRP8欠損マウス(MyMRP8KO)より骨髄を採取、分化誘導したMφの特性を解析する。現時点で少なくとも、TLR4リガンドであるLPS刺激によってもたらされる、M1形質の獲得がMRP8の欠損で抑制されることを確認している。遊走能やケモカイン発現など腎炎進展に重要な病態に関する検討を行った。さらに、In vivoで腎炎が誘導された糸球体局所におけるMφ特性への影響を解析することは、生体内での事象を確認する上で必須と考えられた。そこでLysM-CreによってMRP8を欠損した糸球体浸潤細胞を高効率にソート、解析する目的でfloxed-STOP-ZsGreenマウスをLysM-Cre x floxed MRP8マウスと交配した(MyMRP8KO-ZsGマウス)。MyMRP8KO-ZsGマウスにGBM腎炎を誘導、単離系球体をMACSプロトコルで処理、ZsGでsortingすることにより目的の細胞を解析した。本研究計画の段階でMRP8欠損により、腎炎誘導で糸球体に浸潤するZsG陽性細胞のICAM1発現が低下することが確認された(図1)。MRP8欠損が糸球体浸潤Mφ特性にどのような影響を与えるのかを明らかにすることは、MRP8が病態形成に果たす機序の理解に有用と考えられる。

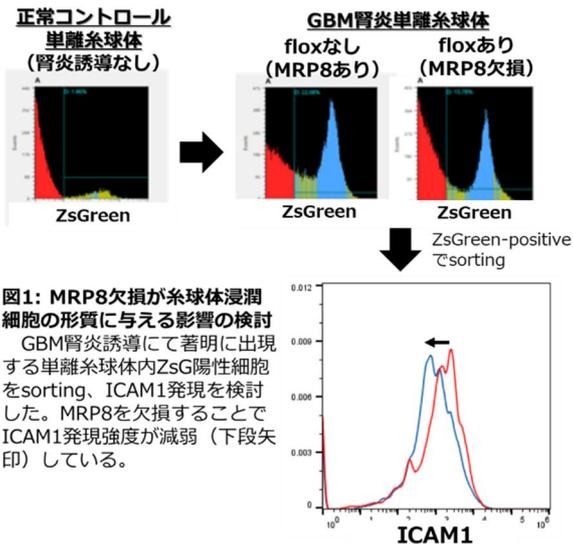


図1: MRP8欠損が糸球体浸潤細胞の形質に与える影響の検討
GBM腎炎誘導にて著明に出現する単離系球体内ZsG陽性細胞をsorting、ICAM1発現を検討した。MRP8を欠損することでICAM1発現強度が減弱(下段矢印)している。

2) 血液透析患者における血中 MRP8/14 の臨床的意義を明らかにする

熊本県内の維持血液透析患者の残余検体を用いて、ELISAにより血清MRP8/14濃度を測定。各種臨床パラメーターとの横断的検討に加え、全死亡、心血管イベントをアウトカムとした前向きコホート研究を行った。

4. 研究成果

1) 骨髄細胞特異的 MRP8 欠損は単球-Mφ, 好中球上の Mincle 発現を抑制、半月体形成性腎炎を有意に軽減した

MyMRP8KOマウスにnephrotoxic serum投与により半月体形成性糸球体腎炎を誘導、組織学的検討、尿蛋白などの臨床指標を検討するとともに、MyMRP8KO-ZsGマウスを用いてMRP8欠損骨髄由来細胞をsortingし、表面マーカーを検討した。その結果、骨髄由来細胞特異的なMRP8欠損は腎症を有意に改善し、この時同時に単球-Mφ, 好中球上のMincle発現抑制が認められた(図2)。C-type lectinの一つであるMincleは元来、結核菌や死細胞の糖脂質を認識することで自然免疫に重要な役割を果たすことが知られており(Yamasaki S. *Nat Immunol* 2008)、最近では急性腎障害時にMφのM1形質維持を介した病態形成に関わることが報告されている(Lv LL. *Kidney Int* 2017)。今回の研究結果はMRP8欠損によるMincle発現誘導抑制が病態軽減につながることを示唆する結果であったと考えられる。

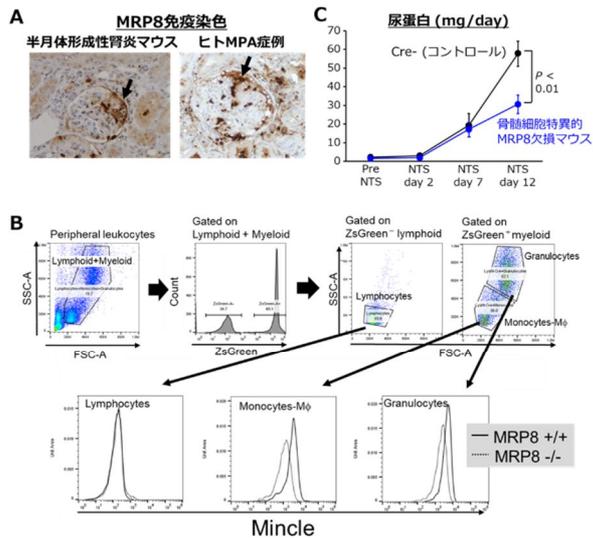


図2: 半月体形成性腎炎におけるMRP8免疫染色、骨髄細胞特異的欠損マウスにおける末梢白血球のMincle発現、尿蛋白の検討
(A)モデルマウス(GBM腎炎)、半月体形成性糸球体腎炎患者において半月体形成部分にMRP8陽性シグナルの集積が認められる。
骨髄特異的MRP8KOにより、単球-Mφおよび好中球におけるMincle発現が低下する(B)と同時に尿蛋白が有意に軽減していた(C)。

(参考文献1として論文報告)

2) 高 P 血症を呈する血液透析患者において、血中 MRP8/14 高値は生命予後不良を予測する因子であった

熊本県内の関連 5 施設通院中の維持血液透析患者で血清 MRP8/14 (Calprotectin, CPT) を測定し、観察開始時の血清 CPT と各臨床パラメータ、死亡を含めたイベントとの関連を、横断的および前向きコホート研究 (2012 年から 6.5 年間) で検討した。前述の通り、CPT は骨髄細胞由来の炎症性蛋白であり、HD 患者において血清 CPT は白血球数、hsCRP と比較的強い正相関を示すことが確認された (図 3)。生命予後については、単指標解析では高 hsCRP、低 P に加えて高 CPT が予後悪化因子であった。しかしながら、複数因子の組み合わせによる Kaplan-Meier 生命予後曲線を解析したところ、高 hsCRP と低 P は生命予後に対して相乗的な悪化を示した一方、CPT 高値群/低値群で分けた場合には、hsCRP + P の組み合わせとは全く異なる結果であった。具体的には、CPT 低値群では低 P が予後不良であるが、CPT 高値群では逆に高 P で明らかに予後不良であった (図 4)。そこで血清 P 値で分けて Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行った結果、血清 P ≥ 6.0 mg/dL を示した高リン群において血清 CPT 高値が有意な生命予後予測因子となることを報告した (図 5)。

(参考文献2として論文報告)

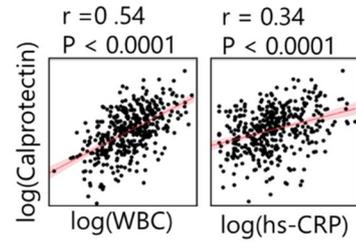


図3: HD患者における血清Calprotectin濃度と従来の炎症指標との相関
血清Calprotectinと白血球数、高感度CRPは正相関を示した

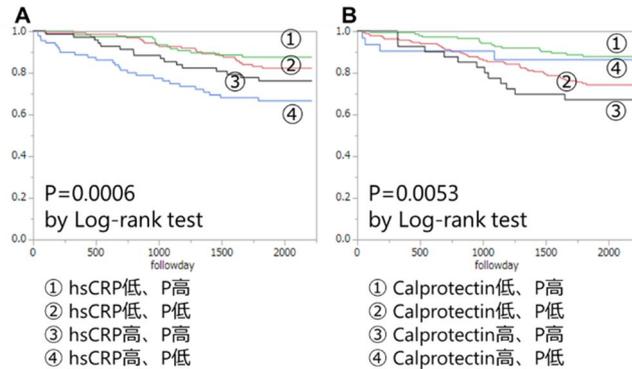


図4: HD患者のKaplan-Meier 生存率曲線

hsCRP高値かつP低値が相乗的な予後不良指標となる一方、MRP8/14高値群ではP高値の予後が明らかに不良であり、P値による生命予後の逆転が認められた。

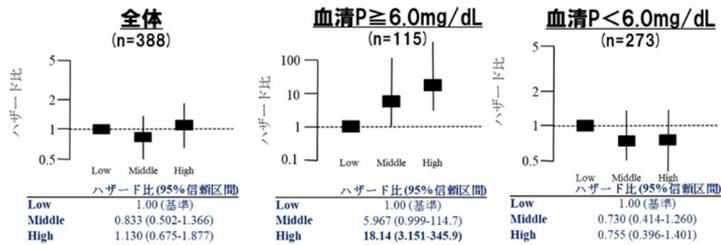


図5: Cox比例ハザードモデルによる血清CPT値と死亡リスクとの関連

補正因子: 年齢、性別、DM、リウマチ、腫瘍、CAD既往、血清Alb、血清Cr、CRP
血清CPT値は全体でみると生命予後予測に補正後の有意性が消失した一方、血清P値 ≥ 6.0 mg/dLの群では血清CPT高値では有意に生命予後不良であった。

< 参考文献 >

1. Hata Y., Kuwabara T.*, Mori K., Kan Y., Sato Y., Umemoto S., Fujimoto D., Kanki T., Nishiguchi Y., Yokoi H., Kakizoe Y., Izumi Y., Yanagita M. & Mukoyama M. Ablation of Myeloid Cell MRP8 Ameliorates Nephrotoxic Serum-induced Glomerulonephritis by Affecting Macrophage Characterization through Intraglomerular Crosstalk. Sci Rep 10(1): 1465 (2020)
2. Kanki T., Kuwabara T.*, Morinaga J., Fukami H., Umemoto S., Fujimoto D., Mizumoto T., Hayata M., Kakizoe Y., Izumi Y., Tajiri S., Tajiri T., Kitamura K. & Mukoyama M. The predictive role of serum calprotectin on mortality in hemodialysis patients with high phosphoremia. BMC Nephrol 21(1): 158 (2020)

*corresponding author

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 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Eguchi K, Izumi Y, Yasuoka Y, Nakagawa T, Ono M, Maruyama K, Matsuo N, Hiramatsu A, Inoue H, Nakayama Y, Nonoguchi H, Lee HW, Weiner ID, Kakizoe Y, Kuwabara T, Mukoyama M.	4. 巻 249
2. 論文標題 Regulation of Rhcg, an ammonia transporter, by aldosterone in the kidney.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 95-112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-20-0267.	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 Fukami H, Morinaga J, Okadome Y, Nishiguchi Y, Iwata Y, Kanki T, Nakagawa T, Izumi Y, Kakizoe Y, Kuwabara T, Horiguchi H, Sato M, Kadomatsu T, Miyata K, Tajiri T, Oike Y, Mukoyama M.	4. 巻 315
2. 論文標題 Circulating angiotensin-like protein 2 levels and arterial stiffness in patients receiving maintenance hemodialysis: A cross-sectional study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 18-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.890.	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 Fujimoto D, Kuwabara T, Hata Y, Umemoto S, Kanki T, Nishiguchi Y, Mizumoto T, Hayata M, Kakizoe Y, Izumi Y, Takahashi S, Mukoyama M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Suppressed ER-associated degradation by intraglomerular cross talk between mesangial cells and podocytes causes podocyte injury in diabetic kidney disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 854-860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202000078RR.	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 Kanki T, Kuwabara T, Morinaga J, Fukami H, Umemoto S, Fujimoto D, Mizumoto T, Hayata M, Kakizoe Y, Izumi Y, Tajiri S, Tajiri T, Kitamura K, Mukoyama M.	4. 巻 21
2. 論文標題 The predictive role of serum calprotectin on mortality in hemodialysis patients with high phosphoremia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Nephrol	6. 最初と最後の頁 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-020-01812-x.	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 Morinaga J, Kakuma T, Fukami H, Hayata M, Uchimura K, Mizumoto T, Kakizoe Y, Miyoshi T, Shiraishi N, Adachi M, Izumi Y, Kuwabara T, Okadome Y, Sato M, Horiguchi H, Sugizaki T, Kadomatsu T, Miyata K, Tajiri S, Tajiri T, Tomita K, Kitamura K, Oike Y, Mukoyama M.	4. 巻 35
2. 論文標題 Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and mortality risk in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrol Dial Transplant	6. 最初と最後の頁 854-860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfz236.	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 Hata Y, Kuwabara T, Mori K, Kan Y, Sato Y, Umemoto S, Fujimoto D, Kanki T, Nishiguchi Y, Yokoi H, Kakizoe Y, Izumi Y, Yanagita M, Mukoyama M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Ablation of Myeloid Cell MRP8 Ameliorates Nephrotoxic Serum-induced Glomerulonephritis by Affecting Macrophage Characterization through Intraglomerular Crosstalk.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 3056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59970-9	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 Okamura Keiko, Kuwabara Takashige, Enoki Hiroko, Kohda Yukimasa, Adachi Masataka, Hayashida Shintaro, Inomata Yukihiro, Mukoyama Masashi	4. 巻 24
2. 論文標題 Regression of hepatitis C virus associated membranoproliferative glomerulonephritis with direct acting antiviral therapy after liver transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 1198 ~ 1199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13492	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 Eguchi Koji, Izumi Yuichiro, Nakayama Yushi, Inoue Hideki, Marume Takahiro, Matsuo Naomi, Hiramatsu Akiko, Ono Makoto, Kakizoe Yutaka, Kuwabara Takashige, Nonoguchi Hiroshi, Mukoyama Masashi	4. 巻 24
2. 論文標題 Insufficiency of urinary acid excretion of overweight or obese patients with chronic kidney disease and its involvement with renal tubular injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 1131 ~ 1141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13553	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10件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 藤本大介、栗原孝成、秦雄介、西口佳彦、柿添豊、泉裕一郎、向山政志
2. 発表標題 Suppressed ER-associated degradation by intraglomerular crosstalk between podocytes and mesangial cells causes podocyte injury in diabetic kidney disease
3. 学会等名 第24回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 / 24th CVEM
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西口佳彦、栗原孝成、藤本大介、神吉智子、秦雄介、森慶太、横井秀基、泉裕一郎、柿添豊、望月直樹、向山政志
2. 発表標題 骨由来分泌因子Osteocrinが腎障害進展に果たす役割の検討
3. 学会等名 第56回高血圧関連疾患モデル学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗原孝成、向山政志
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病における自然炎症と細胞連関
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗原孝成、向山政志
2. 発表標題 生物学的癌治療と腎障害：免疫チェックポイント阻害薬を中心に
3. 学会等名 第50回日本腎臓学会西部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 栗原孝成、向山政志
2. 発表標題 地域におけるCKD対策への取り組みと腎臓病療養指導士の役割「イントロダクション」
3. 学会等名 第50回日本腎臓学会西部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yusuke Hata1, Takashige Kuwabara1, Kiyoshi Mori2, Shuro Umemoto1, Tomoko Kanki1, Daisuke Fujimoto1, Yoshihiko Nishiguchi1, Yutaka kakizoe1, Yuichiro Izumi1, Hideki Yokoi2, Masashi Mukoyama1
2. 発表標題 ABLATION OF MRP8 IN MYELOID CELLS AMELIORATES GLOMERULONEPHRITIS BY AFFECTING MACROPHAGE CHARACTERIZATION
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Nephrology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoko Kanki, Takashige Kuwabara, Jun Morinaga, Hirotaka Fukami, Shuro Umemoto, Daisuke Fujimoto, Teruhiko Mizumoto, Manabu Hayata, Yutaka Kakizoe, Yuichiro Izumi, Masashi Mukoyama
2. 発表標題 The predictive role of serum MRP8/14 (S100A8/A9) on mortality in hemodialysis patients
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Nephrology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashige Kuwabara, Makoto Ono, Yu Korogi, Akira Oda, Hideki Inoue, Masashi Mukoyama
2. 発表標題 A Case of Ischemic Enteritis Complicated with Chylous Ascites After the Administration of Azelnidipine in a Patient Undergoing Peritoneal Dialysis.
3. 学会等名 ISPD2019 in Nagoya（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Fujimoto, Takashige Kuwabara, Yusuke Hata, Shuro Umemoto, Tomoko Kanki, Yoshihiko Nishiguchi, Teruhiko Mizumoto, Manabu Hayata, Yuichiro Izumi, Yutaka Kakizoe, Masashi Mukoyama
2. 発表標題 Intraglomerular crosstalk between mesangial cells and podocytes inhibits normal ER-associated degradation processes and induces podocyte injury in diabetic kidney disease.
3. 学会等名 World Congress of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Hata1, Takashige Kuwabara1, Kiyoshi Mori2, Shuro Umemoto1, Tomoko Kanki1, Daisuke Fujimoto1, Yoshihiko Nishiguchi1, Hideki Yokoi3, Masashi Mukoyama1
2. 発表標題 POTENTIAL ROLE OF MRP8 IN GLOMERULAR INJURY THROUGH INTRAGLOMERULAR CROSSTALK AFFECTING MACROPHAGE CHARACTERIZATION
3. 学会等名 World Congress of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 腎保護用の組成物	発明者 栗原孝成、池田華子、垣塚彰	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-194628	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

熊本大学腎臓内科 http://www.kumadai-nephrology.com/

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