

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10198

研究課題名（和文）インプラント周囲骨の経年的変化に影響する生体力学的背景因子に関する実証的研究

研究課題名（英文）Empirical study on the biomechanical background factors affecting the time-dependent change of peri-implant bone

研究代表者

川田 哲男（Kawata, Tetsuo）

東北大学・歯学研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：80292225

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、歯科用コーンビームCT（CBCT）画像から上部構造装着後1年間におけるインプラント周囲骨の3次元的变化を解析し、その変化に影響を与える因子について探索した。下顎臼歯部単歯欠損に対して埋入されたインプラント15本（13名）を対象とした。CBCT撮影は上部構造装着時と装着から平均12.5カ月後の2回施行した。両CBCT画像は3次元的に重ね合わせ、インプラント体の頬側骨部の1年間の骨量変化を算出した。頬側骨量変化は多くの場合インプラントプラットフォーム付近で認められた。重回帰分析の結果、クラウン/インプラント（C/I）比が大きいことが頬側骨量の増加に有意に影響した（ $p < 0.05$ ）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯科インプラント治療において、長期的に良好な治療結果を得るためには、インプラントを支持するための骨が健全に保全されていることが重要である。インプラント周囲骨は細菌感染を原因とするインプラント周囲炎に加え、過度な力が加わることで周囲骨にダメージが生じることが知られている。本研究結果は、このインプラント周囲骨を健全に保つために必要な力学的な要件、特に治療計画段階における歯槽骨の形態や密度に関する条件を把握する一助となるものであり、歯科インプラント治療の成功のみならず、術前診断支援システムの開発の発展に対しても大きく貢献する。

研究成果の概要（英文）：This clinical pilot study aimed to evaluate the factors affecting the three-dimensional (3D) volumetric changes of peri-implant buccal bone using cone beam computed tomography (CBCT) data following the superstructure placement. Fifteen implants placed in a single mandibular molar or premolar missing tooth area of 13 patients were enrolled in this study. CBCT examinations were performed twice: at the superstructure placement and approximately 1-year (12.5 ± 0.9 months) following placement. 3D superimposition of the two sets of CBCT images was performed, and the peri-implant buccal bone volumetric change was calculated. Although both bone increase and decrease cases were observed, remarkable 3D buccal bone volumetric changes were not observed in most cases. Multiple regression analysis revealed that a large crown-to-implant ratio significantly influenced the 3D bone volumetric change ($p < 0.05$).

研究分野：歯科補綴学

キーワード：歯科インプラント 骨リモデリング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯科インプラント臨床では、機能時の力によるインプラント周囲骨内におけるメカニカルストレス発現様相、さらにこれに起因するメカノバイオロジカルな経時的骨リモデリングによる骨変化が治療アウトカムを左右する。すなわち、インプラント周囲骨吸収等の合併症を未然に防ぎ、かつ健全な骨状態の長期的な保全を考慮するためには、インプラント周囲骨のリモデリングに関連する様々な要因を把握し、それらを適切に制御することが重要となる。生体内において、骨組織はメカニカルストレスに応じた代謝を示し、吸収や添加あるいは骨梁構造の改変が生じるとされる。これまでインプラント周囲骨に関して、細胞レベルでのメカノバイオロジー機構、生体内におけるメカノトランスダクション、ならびにメカニカルストレスの発現様相、その結果惹起されるメカノバイオロジカルな生体応答等、主に骨結合獲得フェーズに関連し多数研究がなされてきた。しかしながら、インプラント補綴治療後における、力学要因のインプラント周囲骨リモデリングに関連する研究は少なく、またこれを制御する多くの患者の生体力学的背景因子に関しては不明な点が多いのが現状である。

顎骨内のメカニカルストレス発現様相をヒトにおいて直接的に測定することは困難なため、コンピュータシミュレーションによる骨内応力計算が主流となる。この計算結果の信頼性は、シミュレーション自体の精度に依存することに加え、実際の臨床アウトカムとの整合性から結果の妥当性を検証する必要がある。これまで私ども研究グループは、ヒトのCT画像をもとに患者固有の幾何形状および骨密度分布を反映した顎骨モデル、さらに患者口腔内にて直接的に測定した荷重値を入力した有限要素解析(FEA)を実施し、精度の高いメカニカルストレス分布の解析を行ってきた。その中で、口腔内のインプラント周囲骨の経時変化とメカニカルストレス分布とが有意に関連する可能性を初めて実証し(Yoda et al. J Prosthodont Res 2017)、力学要因によるインプラント周囲骨変化に対するエビデンスとなりうる重要な知見を示した。一方、一般的に骨代謝は患者の年齢や生活環境、全身疾患等の影響を受けることが知られており、さらにインプラント埋入部位の骨形態や骨密度・骨質、インプラント埋入本数や位置、咬合等の歯科的要因にも影響を受けることが推察される。しかしながら、これら個々の患者の生体力学的背景因子がインプラント周囲骨の経時変化に与える影響に関しては未だ明らかにされていないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究は、インプラント治療を受けた患者の経時的CT画像データを用い、補綴治療後に生じるインプラント周囲骨の経時変化を実測し、以下の解析を実施する。

(1) CT画像ベースのFEAにより顎骨内メカニカルストレス分布を算出し、実際の骨変化とメカニカルストレス分布との関連を検証する。

(2) (1)の結果、および患者の臨床データを調査し、実際の骨変化を制御しうる患者の生体力学的背景因子に関し解析する。これらから、補綴治療後のインプラント周囲骨の長期安定性、良好な治療アウトカム獲得に必要な、患者およびインプラント補綴装置の生体力学因子を解明することを旨とする。

3. 研究の方法

(1) 被験者の選定

被験者は下顎臼歯部の単歯欠損に対しインプラント治療を受け、2018年12月から2019年12月の間に最終的な上部構造を装着した患者から選定した。適格基準として、20歳以上の男女で、咬合・下顎運動等の顎口腔系に異常所見が無く、対合歯は天然歯であり、埋入対象部位は歯の欠損後5カ月以上経過している者とした。インプラント埋入前および埋入時に骨再生誘導法を含む骨造成処置が施された者、あるいは調査期間中にインプラント治療に関連する何らかの合併症が生じた者は除外した。また、抜歯即時埋入または早期埋入のインプラント症例、歯ぎしりなどのパラファンクションの習慣が強く疑われる患者も除外した。

本研究は1年間の前向き臨床研究であり、本研究プロトコールは日本口腔インプラント学会研究倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号:2018-22)。被験者には本研究内容について十分に説明を行い、ヘルシンキ宣言に則り書面によるインフォームドコンセントを得た。

(2) インプラント治療内容

全てのインプラント埋入手術は1回法により1名の歯科医師(岩本)により実施された。本研究では、以下の2種類のインプラントを対象とした: Eight-Lobe Pro SAG RC (Platon JAPAN Co.,Ltd., Tokyo, Japan)(ボーンレベル)、Standard Plus (Straumann AG, Basel, Switzerland)(ティッシュレベル)。上部構造はチタンベースを用いたフルジルコニア製とし、装着はスクリュー固定方式とした。尚、本研究の被験者は、テンポラリークラウンは使用していない。咬合接触は軽度タッピング時に残存歯の咬合状態に調和するよう接触点と接触面積を調整し、また観察期間において追加の咬合調整は行わなかった。

(3) CBCT 画像解析

CBCT 撮像は PAPAYA 3D Plus (Genoray, Seoul, Korea) を使用し, 全ての被験者において, 上部構造装着直後とその約 1 年後 (12.5 ± 0.9 カ月) の 2 回実施した。撮像条件については全ての被験者で同一とし, 撮像時の出力は 90 kV・8 mA, 撮像時間は 14.5 秒, 撮像範囲は 14×8×8 cm に設定した。

各被験者において, 1 年間のインプラント頬側骨の変化を調査するために, 2 回撮影した CBCT 画像の重ね合わせを実施した。CBCT 画像解析には 3 次元画像解析ソフトウェア Simpleware ScanIP (Synopsys Inc., CA, USA) を使用した。CBCT 画像の 3 次元再構築後のボクセルサイズは 0.226 mm³ とした。上部構造装着直後と 1 年後の両 CBCT 画像において, インプラント体を含む同一部位の前頭面および矢状面の断面画像を表示し, 両断面画像においてインプラント体の先端部とプラットフォーム部の最頬側部および最遠心部を選択し, インプラント体を中心とした 2 つの CBCT 画像の重ね合わせを実施した (図 1)。

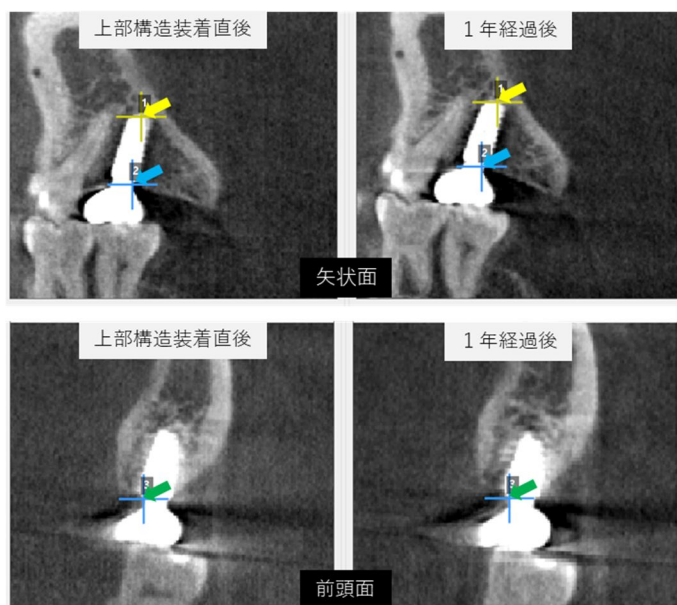


図 1 CBCT 画像重ね合わせ方法

上部構造装着直後と 1 年経過後の CBCT 画像において, 矢状面および前頭面のインプラントを含む同一断面を表示し, インプラント体の先端やプラットフォーム部に両画像の重ね合わせのための基準点を設定する。

CBCT 画像はインプラント体の長軸が Z 方向, 頬舌側・近遠心方向が X - Y 方向となるようソフトウェア上で座標軸を最設定した (図 2 (a)). この画像上において, 骨・インプラント界面最上部と骨・インプラント界面最上部からインプラント底部までをインプラント長に設定した臨床的クラウン - インプラント比 (C/I 比) 18 (図 2 (b)), 上部構造装着時の頬側骨の厚み, また頬側骨部の設定した範囲内における 3 次元的な骨量変化を算出した。上部構造装着時の頬側骨の厚みは, 頬舌側断面画像上においてインプラントプラットフォーム部の骨・インプラント界面最上部より 1 mm 下部の厚みとした (図 2 (c)). インプラント頬側骨の 3 次元骨量変化測定のために, インプラントの直径, 長さを基準に頬側骨範囲を 3 次元的に抽出した (図 2)。

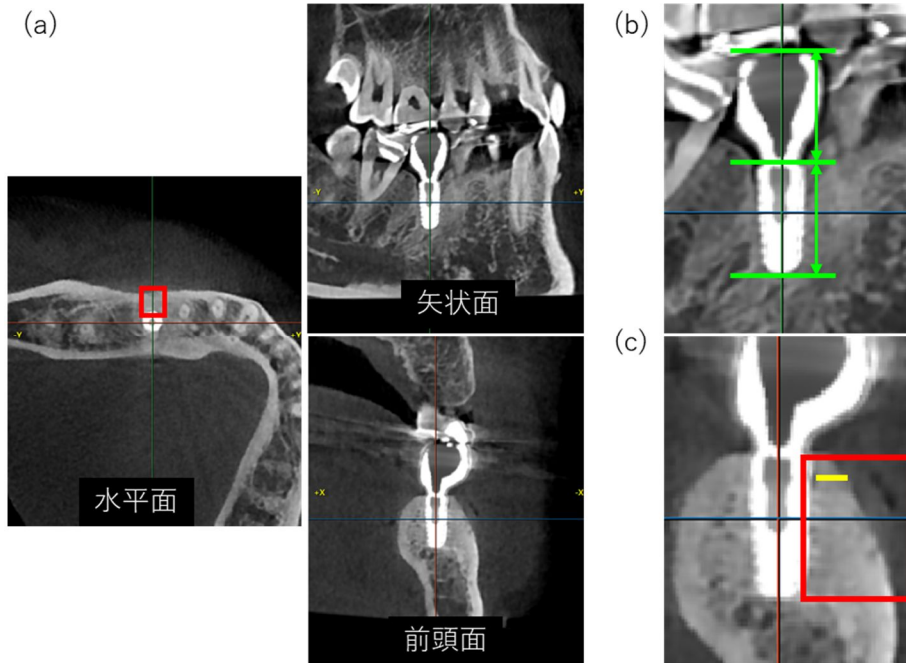


図2 CBCT 画像解析と各測定項目

- (a) 座標調整後の CBCT 断面画像，(b) クラウン-インプラント比の測定部位，
 (c) 頬側骨の厚みの測定部位（黄色線）
 (a, c) 赤線で囲まれた領域：骨量変化測定部位

この領域内において、頬舌側、近遠心、および水平断面画像上にてピクセル強度（グレースケール値）を元に、頬側骨最表層のトレースを実施し、頬側骨部のみの 3 次元モデルを構築した (図 3)。尚、被験者個々の骨密度は異なるため、定義されたピクセル強度閾値は被験者間でわずかに異なった。このモデル構築は各被験者において上部構造装着直後と 1 年後の両 CBCT に対して実施し、1 年間の骨量変化を定量解析した。この作業において、骨の表面形態に影響を与え得るソフトウェア上のフィルタリング、またはスムージング機能は適用しなかった。上記の頬側骨最表層のトレースにおいては、全ての被験者においてインプラント補綴を専門とする歯科医師（研究分担者：依田、協力者：佐藤）ならびに大学院生（研究協力者）が同時に実施し、閾値については共同決定方式を採用した。

(4) 解析方法

上記にて抽出したインプラント頬側骨部について、さらに詳細に解析するために、頬側骨部をプラットフォーム側（頬側骨上部）と先端側（頬側骨下部）に 2 分し、それぞれの領域における 1 年間の骨量変化の大きさを変動係数（Coefficient of variation：CV）を用いて比較した（図 3）。

重回帰分析によりインプラント頬側骨部の骨量変化に対する、上部構造装着時の頬側骨部の厚さと骨量、C/I 比、およびインプラント埋入部位（中間欠損部か遊離端欠損部か）の影響を調査した。年齢と性別は共変量とした。尚、上部構造装着時の頬骨部の厚さと骨量、C/I 比、および年齢は連続変数とした。統計的有意性は $p < 0.05$ に設定した。統計解析は Stata/MP V.16.1 (Stata-Corp, College Station, Texas, USA) を使用した。

4. 研究成果

(1) 被験者および対象インプラント

13 名の被験者（男性 6 名、女性 7 名）に埋入された 15 本のインプラントを解析した。被験者の平均年齢は 46.0 ± 9.9 歳（24 - 65 歳）であった。インプラント埋入から上部構造埋入までの期間は平均 4.6 ± 1.0 ケ月（4 - 8 ケ月）であった。全ての対象インプラントにおいて 1 年間の観察期間中に感染所見は認められなかった。

(2) 頬側骨変化に関連する因子

1 年間の頬側骨量の変動係数は、頬側骨下部 ($8.8e-3$) に比較して頬側骨上部 ($65.6e-3$) で顕著に大きくなった。頬側骨上部の骨量に関しては、増加を示したインプラントは 6 本、減少を示したインプラントは 8 本、そして 1 本はほぼ変化を示さなかった。

本研究では頬側骨上部の骨変化量を独立変数として重回帰分析を実施した。共変量調整後の重回帰分析の結果、C/I 比がインプラント頬側骨上部骨量の体積増加に有意に関連することが示された ($\beta = 21.98$, 95%信頼区間: $5.75 - 38.21$, $p < 0.05$) (表 3)。

	Coefficient()	95% Confidence Interval		p-value
		Lower	Upper	
		上部構造装着時の頰側骨の厚み	1.40	
C/I 比	21.98	5.75	38.21	0.01
上部構造装着時の骨量	-0.02	-0.13	0.09	0.43
インプラント部位	2.16	-3.80	8.12	0.18

重回帰分析: 共変量(年齢, 性別)調整後

インプラント部位: (中間欠損部 or 遊離端欠損部)

日常臨床でインプラント治療後のフォローアップに使用される2次元のエックス線画像では、インプラント頰舌側部の骨変化は把握することは困難である。したがって、本研究では頰舌側部の骨状態の観察に CBCT 画像解析を活用し、さらにインプラント周囲骨の経時変化が特に生じやすいとされている頰側骨部を解析対象とした。CBCT 画像を用いたインプラント周囲骨の解析にはメタルアーチファクトの存在に障害されるため、本研究では CBCT 画像上の骨表層界面の閾値について可及的に精度を得るために、複数の歯科医師による共同決定方式を採用した。1年間という観察期間ではインプラント頰側骨量変化は顕著ではなかったが、多くの症例において骨変化は頰側骨上部において認められ、これは過去の有限要素解析法等にて骨内ひずみの集中が認められやすい部位と一致していた (Comput Biol Med, 129: 104173, 2021, J Prosthodont Res, 61: 393–402, 2017)。すなわち、本研究で認められた骨変化は、力学的要因による骨リモデリングである可能性が大きいことが推察された。また、近年の有限要素解析では、インプラント周囲の辺縁骨部においては、頰舌側あるいは近遠心側それぞれにおいて骨内ひずみの発生程度が異なることも示されており (J Oral Rehabil, 43: 692–701, 2016)、これが部位特異的なインプラント周囲骨変化が生じる要因であることも推察された。Frost が提唱したメカニスタット理論 (Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 275(2): 1081–1101, 2003) では、骨に生じるひずみや局所的な力学的ストレスが大きい部分は骨の添加が生じ、またストレスがあまりかからない部位は骨吸収(廃用)が生じるという関連性を説明している。この理論ベースに構築された骨リモデリングアルゴリズムは、インプラント骨内ひずみエネルギー密度と骨密度変化の関連性の説明にも応用されており、個人におけるインプラント周囲骨密度増減に対する骨内ひずみ閾値について報告されている (J Biomech, 40: 828–836, 2007, Sci Rep, 10: 6927, 2020)。すなわち、本研究で認められた骨量増加症例では、当該インプラントに日常的に加わる機能力が、上記アルゴリズムにおいて骨の増加反応を促す閾値内の力であった可能性が大きい。

解析の結果、C/I 比が大きいことが頰側骨部の増加に有意に影響した。これまでの有限要素解析では、C/I 比が大きいことはインプラント辺縁骨部の機械的刺激の集中が生じることから、機械的合併症のリスクファクターとされてきた。しかしながら、前述した骨リモデリングアルゴリズムを考慮すれば、機械的刺激の集中自体がリスクではなく、その機械的刺激の大きさが骨変化を制御する際の閾値内に値するかが重要となる。近年の臨床観察研究でも、ショートインプラントの症例を含めて、C/I 比が大きい場合においてもインプラント治療の良好な経過が報告されている (Clin Oral Investig, 24: 3213–3222, 2020) ことから、機械的刺激の集中のみならず、その刺激の大きさが骨に対してどのような影響を及ぼすかを考慮すべきである。しかしながら、本研究の対象インプラントでは C/I 比が大きい症例でも 1.1 程度であり、C/I 比が及ぼすインプラント周囲骨変化への影響に対して結論付けることは困難であり、より詳細な追加検証が必要である。

本研究は、被験者数や対象インプラント数が少ないこと、インプラント施術者が1名であること、また対象インプラントもボーンレベルとティッシュレベルインプラントの両タイプが含まれていることなど、解析結果から臨床的結論を導くには限界点も多い。また、日常的に加わる機能力、すなわち患者の咀嚼力や嗜好食品等も結果に影響を与えていると考えられる。しかしながら、インプラント周囲骨変化に影響する因子は観察期間により異なる可能性もあり、本研究のような短期間での観察研究による結果は、インプラント周囲骨変化の長期観察研究結果を解釈する際の予備的データとして有用であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Zheng K, Yoda N, Chen J, Liao Z, Zhong J, Wu C, Wan B, Koyama K, Sasaki K, Peck C, Swain MV, Li Q	4. 巻 133
2. 論文標題 Bone remodeling following mandibular reconstruction using fibula free flap	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanics	6. 最初と最後の頁 110968
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbiomech.2022.110968.	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 Putra RH; Doi C, Yoda N, Astuti ER, Sasaki K.	4. 巻 51
2. 論文標題 Current applications and development of artificial intelligence for digital dental radiography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dentomaxillofac Radiol	6. 最初と最後の頁 20210197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1259/dmfr.20210197.	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 Bing L, Mito T, Yoda N, Sato E, Shigemitsu R, Han JM, Sasaki K	4. 巻 47(12):
2. 論文標題 Effect of peri-implant bone resorption on mechanical stress in the implant body: in vivo measured load-based finite element analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 1566-1573
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/joor.13097	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 Putra RH, Yoda N, Iikubo M, Kataoka Y, Yamauchi K, Koyama S, Cooray U, Astuti ER, Takahashi T, Sasaki K	4. 巻 6
2. 論文標題 Influence of bone condition on implant placement accuracy with computer-guided surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Implant Dent	6. 最初と最後の頁 62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40729-020-00249-z	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 Sato E, Shigemitsu R, Mito T, Yoda N, Rasmussen J, Sasaki K	4. 巻 129
2. 論文標題 The effects of Bone Remodeling on Biomechanical Behavior in a Patient with an Implant-Supported Overdenture	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Comput Biol Med	6. 最初と最後の頁 104173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.compbiomed.2020.104173	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 Putra RH, Yoda N, Astuti ER, Sasaki K	4. 巻 -
2. 論文標題 The accuracy of implant placement with computer-guided surgery in partially edentulous patients and possible influencing factors: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Prosthodont Res	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) 10.2186/jpr.JPR_D_20_00184	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 依田信裕, 川田哲男, 末永華子, 佐々木啓一	4. 巻 2
2. 論文標題 生体内実測荷重に基づく顎骨リモデリング解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 51-57
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6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 佐藤 智哉, 依田 信裕, 小山 重人, 森島 浩允, 勝田 悠介, 山内 健介, 高橋 哲, 佐々木 啓一
2. 発表標題 大学病院歯科インプラントセンターにおける患者動向調査
3. 学会等名 第51回公益社団法人 日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ramadhan Hardani Putra, Nobuhiro Yoda, Eha Renwi Astuti, Keiichi Sasaki.
2. 発表標題 Guided Implant Surgeries in Partial Edentulism: Systematic Review and Meta-analysis.
3. 学会等名 The 2021 IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nobuhiro Yoda
2. 発表標題 Future possibility of digital denture production based on computer-aided engineering
3. 学会等名 The 3rd International Conference on Digital Solutions for Education and Clinical Dentistry (ICDSECD) 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 依田 信裕, 小山 重人, 山内 健介, 新部 邦透, 佐藤 智哉, 森島 浩允, 高橋 哲, 佐々木 啓一
2. 発表標題 東北大学病院歯科インプラントセンターにおける臨床研究
3. 学会等名 公益社団法人日本口腔インプラント学会第50回記念学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 依田信裕, Ramadhan Hardani Putra, 飯久保正弘, 片岡良浩, 山内健介, 小山重人, Upul Cooray, Eha Renwi Astuti, 高橋 哲, 佐々木啓一
2. 発表標題 ガイドッドサージェリーにおけるインプラント埋入精度に対する骨状態の影響
3. 学会等名 2020年 ITI SC 東北支部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 依田信裕, 小山重人, 川田哲男, 松舘芳樹, 佐々木啓一
2. 発表標題 上顎前歯部に埋入されたインプラントの唇側骨の経時的リモデリングにおける唇側骨厚の影響
3. 学会等名 第49回公益社団法人日本口腔腔インプラント学会
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	小山 重人 (Koyama Shigeto) (10225089)	東北大学・大学病院・准教授 (11301)	被験者選定, データ収集, 解析
研究分担者	依田 信裕 (Yoda Nobuhiro) (20451601)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	被験者選定, データ収集, 臨床的妥当性の検証
研究分担者	佐々木 啓一 (Sasaki Keiichi) (30178644)	東北大学・歯学研究科・教授 (11301)	データ解析結果の検証, 臨床的妥当性の検証
研究分担者	相田 潤 (Aida Jun) (80463777)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	データの統計学的解析

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1件

国際研究集会 Sydney-Tohoku International Dental Workshop	開催年 2021年～2021年
---	--------------------

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