

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11662

研究課題名(和文)高脂質食の心疾患予防食としての可能性の追求～脂質の質に注目した検討～

研究課題名(英文)The preventive effects of high fat diets for heart diseases

研究代表者

東口 治弘(TOKO, HARUHIRO)

東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：40436358

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)：心不全ではエネルギー需要の増加に対応できず、そのエネルギー欠乏がさらに心臓に悪影響を及ぼしている。高脂質食は脂質代謝を再活性化させ、エネルギー産生量を増加させると報告がある。本研究では高脂質食が心不全の進展抑制効果を有するかを、脂質起源に注目し検討した。高圧負荷心肥大心不全マウスモデルにおいて、高動物性脂質食では心機能が増悪し、高植物性脂質食では心機能が保持された。この差異は、植物性脂質に高濃度に含有されるステアリン酸による脂肪酸代謝の活性化が関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全は徐々に機能が低下していく経過の長い疾患である。そのため薬物療法に加え、日々の食事が悪化予防に重要であるが、心不全に適した食事に関する情報はほとんどない。高脂質食は脂質代謝を再活性化させ、エネルギー産生量を増加させるが、一方で脂質の質が心血管イベントに影響を与えることが報告されている。今回の研究では脂質の質に注目し高脂質食の心臓への影響をマウスモデルで検討した。高動物性脂質食で心不全が進行したのに対して、高植物性脂質食では心不全の発症進展を防いだ。さらに、植物性脂質に高含量のステアリン酸が重要であることも明らかとした。今後はこれらの知見をもとに、臨床応用を目指す。

研究成果の概要(英文)：Failing heart needs a lot of energy, but does not provide enough. High fat diet has been reported to increase the energy supply in the heart, so this study tried to clarify whether high fat diet could be prevented cardiac function from high pressure stress using a mouse model and whether there were different effects between animal-fat and plant-fat on the heart. High animal-fat diet deteriorated cardiac function under high blood pressure, while high plant-fat diet prevented it. Furthermore, stearic acid which is abundant in the plant-fat, could be activated fatty acid metabolism. These data suggest that high plant-fat diet, but not high animal-fat diet, might be a good diet for heart diseases.

研究分野：内科学

キーワード：高脂質食 植物性脂質 動物性脂質 PPAR $\alpha$  ステアリン酸

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 病的心では脂質代謝から糖代謝へエネルギー産生経路が変化し、慢性的なエネルギー不足状態となっている

正常心筋細胞では主に脂質代謝によりエネルギーが産生されるが、肥全心や不全心と言った病的心では糖代謝が主なエネルギー産生経路となる(Circ Heart Fail 2010;3:420)。この代謝経路の変化は低酸素状態にある心筋細胞がより少ない酸素量でエネルギーを産生するための適応反応と考えられる。しかし糖代謝は脂質代謝と比較しエネルギー産生量が少なく、糖代謝の持続は心筋細胞の慢性的なエネルギー不足をもたらす (N Engl J Med 2007;356:1140)。不全心筋のエネルギー不足はさらなる心機能不全をもたらすと考えられ、心不全の発症と悪化を防ぐためにエネルギー産生量を増加させることが新たな治療法になりうると考える。

#### (2) 質を考慮した高脂質食がエネルギー代謝を改善し心不全予防食になりえるか？

現在いくつかの疾患に対しては有効な食事療法が報告されているが、基礎疾患のない心不全に対しては、塩分制限以外有効な治療食はない。心筋細胞のエネルギー不足が心不全に関与する可能性を考慮すると、心筋細胞のエネルギー産生量を増加させる食事は心不全の治療食になりうると考えられる。心筋細胞の主なエネルギー源は炭水化物と脂質である。高炭水化物食は高インスリン状態となり心肥大を誘導する (J Clin Invest 2010;120:1506)。心肥大は心不全の独立した危険因子であり、実際高炭水化物食を負荷したマウスでは心機能が低下し生命予後が悪化する。一方、高脂質食は心筋細胞の脂肪酸代謝を亢進させることが知られている (J Mol Cell Cardiol 2012;53:125)。しかし、高脂質食は心疾患、特に虚血性心疾患の予後を悪化させると考えられてきた。そのためこれまで心疾患の治療食として高脂質食を用いた研究はほとんどない。確かに飽和脂肪酸は心筋細胞に蓄積し心毒性を来すとの報告があるが、EPA や DHA などの多価不飽和脂肪酸は心不全患者の予後を改善するとの報告もある (Lancet 2008;372:1223)。また幾つかのメタ解析では、心血管死が高動物性脂質食で増加し高植物性脂質食で減少することが示されている (Lancet Public Health 2018;3:e419)。これらの結果は、脂質の質を考慮すれば高脂質食が心疾患予防食になりうることを示唆しているが、その詳細な機序は不明である。

### 2. 研究の目的

本研究では植物性脂質と動物性脂質の違いに注目し高脂質食による心臓への影響を分子レベルで解明する。さらに高脂質食が心臓エネルギー機構の改善を介し、心不全の発症、進展を抑制しうるかを明らかにする。

### 3. 研究の方法

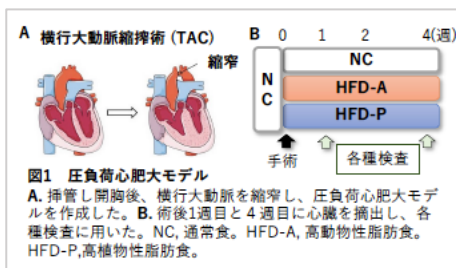
#### (1) 食餌(表)

3種類の食餌を用いた。通常食(CE2, normal chow; NC)は日本クレアより購入し、2種類の高脂質食 (high-fat diet; HFD)は作成した。2種類のHFDは、動物性脂質を主体とした食餌(HFD with animal-based fat; HFD-A)と植物性脂質を主体とした食餌(HFD with plant-based fat; HFD-P)を用意した。それぞれの食餌組成は、NCで炭水化物59%、脂肪12%、HFDで炭水化物12%、脂肪59%とした(表)。

エネルギー比 (%)	炭水化物	脂肪 (由来)	蛋白質	カロリー (kcal/100g chow)
通常食 NC	59	12 (植物性)	29	344
高動物性脂質食 HFD-A	12	59 (動物性)	29	485
高植物性脂質食 HFD-P	12	59 (植物性)	29	485

#### (2) 圧負荷心肥大モデルの作成(図1)

野生型マウスの横行大動脈を縮窄し(TAC手術)、圧負荷心肥大モデルを作成した(図1A)。手術後、マウスを3群に分け、それぞれにNC、HFD-A、HFD-Pの食餌を与えた。4週後に心エコー検査により心臓機能を評価した(図1B)。



#### (3) 血糖値、血清脂質値

術後4週目に7時間の絶食後、血液を採取した。血糖値はグルテクトセンサーで測定し、脂質測定は

外部業者に依頼した。

#### (4) 各種解析

術後1、4週間目で心臓を摘出し、各種解析を行った。

#### (5) PPAR $\alpha$ 特異的活性化薬による心臓への効果

PPAR $\alpha$ 特異的活性化薬としてペマフィブラートをを用いた。野生型マウスに TAC 手術 1 週間前よりペマフィブラート(1mg/kg)の経口投与を開始し、術後 4 週間目まで投与した。

#### (6) 心筋細胞特異的 PPAR $\alpha$ 遺伝子欠損マウスの作成

PPAR $\alpha$  flox は、NIH の Frank Gonzalez 教授より譲渡頂いた。心筋細胞特異的 PPAR $\alpha$ 遺伝子欠損マウスを作成するため、 $\alpha$ MHC-Cre マウスと交配した。

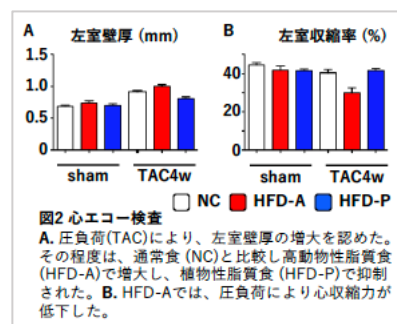
#### (7) 培養心筋細胞による解析

培養ラット仔心筋細胞に各種脂肪酸を負荷し、遺伝子の変化を検討した。

### 4. 研究成果

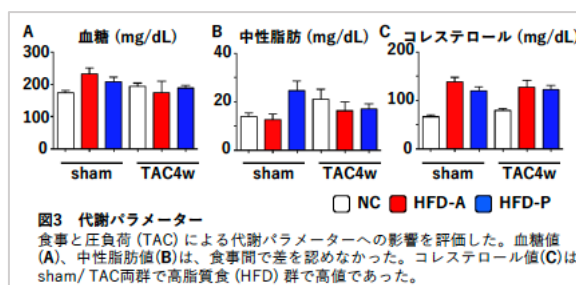
#### (1) 心エコー検査(図 2)

食餌による心機能、心形態への影響を検討するため、圧負荷(TAC 手術)後 4 週目で心エコー検査を行った。圧負荷により、すべての群で心臓壁厚(左室壁厚)が増加した(図 2A)。高脂質食(HFD)群の心臓壁厚は通常食(NC)群と比較し、高動物性脂質食(HFD-A)群では増加し、高植物性脂質食(HFD-P)群では逆に減少した(図 2A)。また心収縮力(左室収縮率)は NC 群、HFD-P 群では保持されたが、HFD-A 群では低下した(図 2B)。



#### (2) 代謝パラメーター(図 3)

食餌による代謝系への影響を評価するため、術後 4 週目の血糖値と血中脂質値を測定した。血糖値と血清中性脂肪値は 3 群間で明らかな差を認めなかった(図 3A, 3B)。血清コレステロール値は HFD 群で増加した(図 3C)。



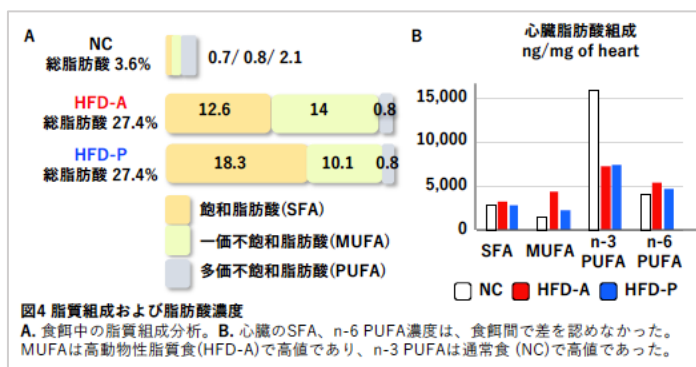
#### (3) 心臓組織

圧負荷 4 週目で心臓を摘出した。心重量は、圧負荷によりすべての食餌で増加した。その程度は NC 群と比較し、HFD-A 群では増強し、HFD-P 群では抑制された。次に線維化を評価するため EVG 染色を行った。圧負荷により 3 群とも血管周囲の線維化が増加した。HFD-A 群では血管平滑筋の増生と血管内腔の狭小化を認めた。さらに、術後 1 週目の心臓を用いて、マクロファージ浸潤の程度を評価した。F4/80 陽性マクロファージ数は、圧負荷により増加した。その数は NC 群と比較し、HFD-A 群で著明に増加し、HFD-P 群では抑制された。

#### (4) 脂質組成解析(図 4)

脂質成分による心臓への影響を評価するため、化学物質評価研究機構(CERI)に依頼し食餌の脂質組成分析を行った(図 4A)。予想に反し、HFD-P の方が HFD-A より、飽和脂肪酸(SFA)含量が高値であった。特にステアリン酸含量が高値であった。

次に血中及び心臓における脂肪酸濃度を測定した。血中脂肪酸濃度は HFD 群で高値であった。また、すべての分画の脂肪酸濃度は HFD-A 群



と比較し、HFD-P 群で高値であった。

心臓では CE 群と比較し両 HFD 群で n-3 多価不飽和脂肪酸(n-3 PUFA)が低値であった。一価不飽和脂肪酸(MUFA)は他の 2 群と比較し HFD-A 群で高値であった(図 4B)。食餌と同様、HFD-A と比較し HFD-P では、心臓内ステアリン酸濃度が高値であった。

### (5) メタボローム解析(図 5)

圧負荷1週間後の心臓を摘出しメタボローム解析を行った。解析はヒューマン・メタボローム・テクノロジー社に依頼した。NC 群では sham と TAC を比較し、代謝産物の変化を認めた。また圧負荷下で、CE 群と HFD 群で差を認めたが、両 HFD 群では大きな差を認めなかった(図 5A)。

NC 群では圧負荷下でも ATP 産生量が保持されたが、HFD 群では ATP 産生量が低下した。酸化ストレスを GSH/ GSSG 比を用いて検討した。NC 群では圧負荷により GSH/ GSSG 比が低下し、酸化ストレスが増加していることが示唆された。一方、HFD 群では GSH/GSSG 比に変化を認めなかった(図 5B)。

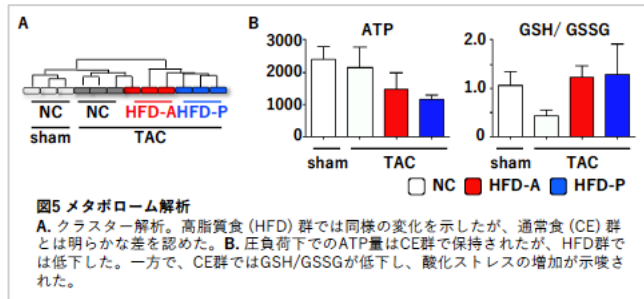


図5 メタボローム解析

A. クラスター解析。高脂質食(HFD)群では同様の变化を示したが、通常食(CE)群とは明らかな差を認めた。B. 圧負荷下でのATP量はCE群で保持されたが、HFD群では低下した。一方で、CE群ではGSH/GSSG比が低下し、酸化ストレスの増加が示唆された。

### (6) RNA sequence 解析(図 6)

次に食餌による遺伝子への影響を解析するため、術後 1 週目の摘出心を用いて、RNA sequence (RNAseq)で網羅的に解析した。クラスター解析では、各群とも群間内では概ね同様の挙動を示した(図 6A)。圧負荷下で NC 群と比較し、HFD-A 群では 347+16 の遺伝子の発現に大きな差を認め、また HFD-P 群では 123+16 の遺伝子の発現に大きな差を認めた。その中で HFD-A 群と HFD-P 群で共通して CE 群と差があった遺伝子は 16 であった(図 6B)。Go enrichment analysis では、圧負荷下で NC 群と比較し、HFD-A 群では細胞増殖や細胞分裂、また炎症関連遺伝子の増加を認めた。一方、HFD-P 群では、CE 群と比較し、脂肪酸代謝関連遺伝子の発現増加を認めた(図 6C)。これらの結果は、HFD-A による心肥大、心機能低下に炎症の関与が、また HFD-P による心肥大抑制、心保護作用に脂肪酸代謝の亢進の関与が示唆された。さらに HFD-P 群で発現が増加した遺伝子の多くが転写因子 PPAR $\alpha$ により発現調節されていることから、HFD-P の心保護作用に PPAR $\alpha$ の関与が示唆された。

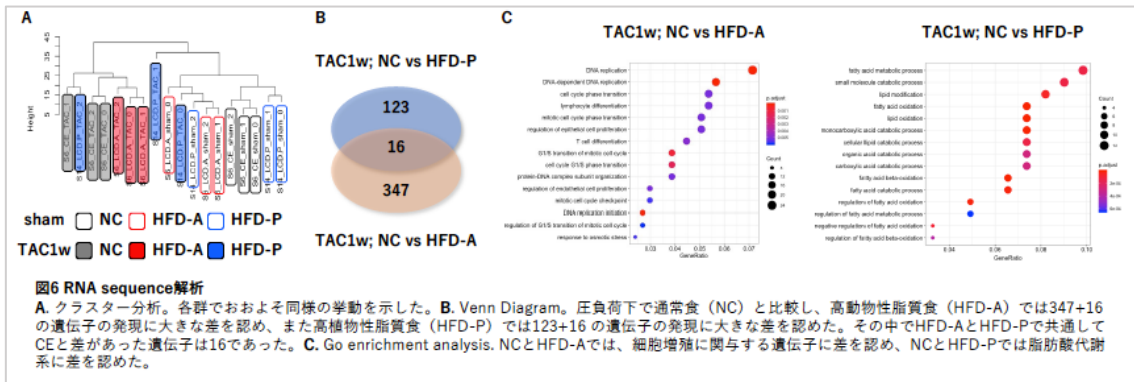


図6 RNA sequence解析

A. クラスター分析。各群でおおよそ同様の挙動を示した。B. Venn Diagram。圧負荷下で通常食(NC)と比較し、高動物性脂質食(HFD-A)では347+16の遺伝子の発現に大きな差を認め、また高植物性脂質食(HFD-P)では123+16の遺伝子の発現に大きな差を認めた。その中でHFD-AとHFD-Pで共通してCEと差があった遺伝子は16であった。C. Go enrichment analysis。NCとHFD-Aでは、細胞増殖に関する遺伝子に差を認め、NCとHFD-Pでは脂肪酸代謝系に差を認めた。

### (7) PPAR $\alpha$ 標的遺伝子の発現(図 7)

RNAseqの結果を確認するため、qRT-PCRを行った。PPAR $\alpha$ とともに、CD36、CPT-1 $\beta$ 、LcadなどのPPAR $\alpha$ 標的遺伝子の発現が、RNAseq同様、qRT-PCRでもHFD-P群で増加していた。

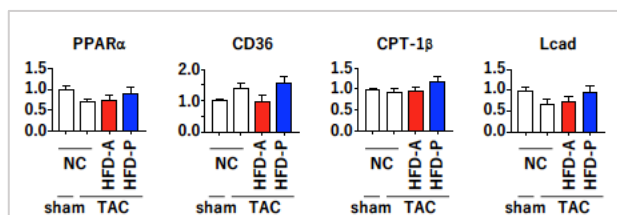


図7 qRT-PCR解析

圧負荷下(TAC)で、高動物性脂質食(HFD-A)と比較し、高植物性脂質食(HFD-P)では、脂肪酸代謝で重要な転写因子であるPPAR $\alpha$ とその下流遺伝子(CD36、CPT-1 $\beta$ 、Lcad)の発現が増加している。NC; 通常食

### (8) PPAR $\alpha$ 特異的活性化薬による心保護効果(図 8A)

PPAR $\alpha$ がHFD-Pによる心肥大抑制と心機

能保護に関与することが示唆されたため、次に PPAR $\alpha$ と心臓との関係を検討した。PPAR $\alpha$ 特異的活性化薬を圧負荷心肥大モデルに投与した。PPAR $\alpha$ 特異的活性化薬の投与により、圧負荷による左室壁厚の増加が抑制され、心収縮力(左室収縮率)の低下が軽減した(図 8A)。

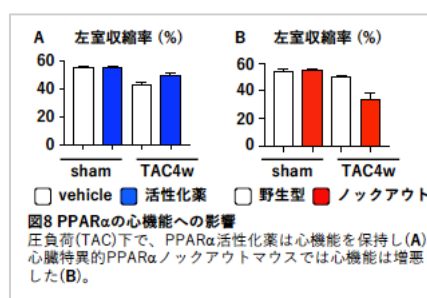


図8 PPAR $\alpha$ の心機能への影響  
 圧負荷(TAC)下で、PPAR $\alpha$ 活性化薬は心機能を保持し(A)、心臓特異的PPAR $\alpha$ ノックアウトマウスでは心機能は増悪した(B)。

### (9) 心筋細胞特異的 PPAR $\alpha$ ノックアウトマウスの作成(図 8B)

PPAR $\alpha$ 特異的活性化薬の効果が心筋細胞を介するものかを評価するために、PPAR $\alpha$  flox/ flox マウスと $\alpha$ MHC Cre マウスを交配し、心筋細胞特異的 PPAR $\alpha$ ノックアウトマウスを作成した。PPAR $\alpha$ ノックアウトマウスでは、圧負荷により野生型マウスと比較し心機能が著明に低下した(図 8B)。

### (10) ステアリン酸による PPAR $\alpha$ 標的遺伝子への作用(図 9)

脂肪酸の心筋細胞への影響を培養仔ラット心筋細胞により検討した。心筋細胞肥大を誘導するフェニレフリン負荷により PPAR $\alpha$ 標的遺伝子の発現は減少したが、LCD-P 群の心臓内で高濃度であったステアリン酸投与によりその遺伝子発現が濃度依存的に増加した。

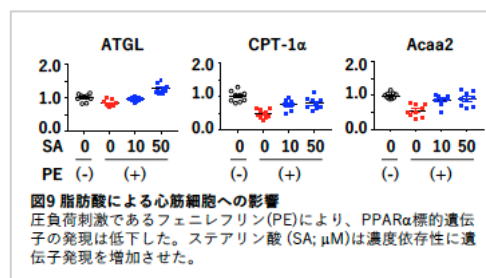


図9 脂肪酸による心筋細胞への影響  
 圧負荷刺激であるフェニレフリン(PE)により、PPAR $\alpha$ 標的遺伝子の発現は低下した。ステアリン酸(SA;  $\mu$ M)は濃度依存的に遺伝子発現を増加させた。

### (11) まとめ

高動物性脂質食は心機能を悪化させたが、一方で高植物性脂肪食は心保護作用を示した。植物性脂質に多く含まれるステアリン酸が PPAR $\alpha$ を活性化し脂肪酸代謝に影響を及ぼすことが、心保護的に作用する一つの機序であると考えられた。

### (12) 今後の展望

これまでに多くの心疾患治療薬が開発され、患者の生命予後は改善した。しかし一方で心疾患の危険因子となる高血圧症、糖尿病、脂質異常症の発症予防が不十分なため、心疾患を新規発症する患者数は減らず、患者数は増加の一途を辿り、医療費の高騰をもたらす社会問題化している。本実験の治験をもとに高植物性脂質食が心不全治療食として確立できれば、多くの心疾患リスクがコントロール可能となり、医療費削減に繋がると考える。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishizuka Masato, Harada Mutsuo, Toko Haruhiro, Komuro Issei, et al	4. 巻 11
2. 論文標題 CXCR7 ameliorates myocardial infarction as a -arrestin-biased receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3426
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-83022-5	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 -
1. 著者名 Hara Hironori, Maemura Sonoko, Fujiwara Takayuki, Takeda Norifumi, Ishii Satoshi, Yagi Hiroki, Suzuki Takaaki, Harada Mutsuo, Toko Haruhiro, Kanaya Tsubasa, Ijichi Hideaki, Moses Harold L., Takimoto Eiki, Morita Hiroyuki, Akazawa Hiroshi, Komuro Issei	4. 巻 15
2. 論文標題 Inhibition of transforming growth factor- signaling in myeloid cells ameliorates aortic aneurysmal formation in Marfan syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0239908
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0239908	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 -
1. 著者名 Toko Haruhiro, Morita Hiroyuki, Katakura Masanori, Hashimoto Michio, Ko Toshiyuki, Bujo Satoshi, Adachi Yusuke, Ueda Kazutaka, Murakami Haruka, Ishizuka Masato, Guo Jiaxi, Zhao Chunxia, Fujiwara Takayuki, Hara Hironori, Takeda Norifumi, Takimoto Eiki, Shido Osamu, Harada Mutsuo, Komuro Issei	4. 巻 10
2. 論文標題 Omega-3 fatty acid prevents the development of heart failure by changing fatty acid composition in the heart	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15553
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-72686-0	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 -
1. 著者名 Yamaguchi Toshihiro, Sumida Tomokazu S., Nomura Seitaro, Satoh Masahiro, Higo Tomoaki, Ito Masamichi, Ko Toshiyuki, Fujita Kanna, Sweet Mary E., Sanbe Atsushi, Yoshimi Kenji, Manabe Ichiro, Sasaoka Toshikuni, Taylor Matthew R. G., Toko Haruhiro, Takimoto Eiki, Naito Atsuhiko T., Komuro Issei	4. 巻 11
2. 論文標題 Cardiac dopamine D1 receptor triggers ventricular arrhythmia in chronic heart failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4364
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-020-18128-x	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 -

1. 著者名 Fukuma Nobuaki, Takimoto Eiki, Ueda Kazutaka, Liu Panyen, Tajima Miyu, Otsu Yu, Kariya Taro, Harada Mutsuo, Toko Haruhiro, Koga Kaori, Blanton Robert M., Karas Richard H., Komuro Issei	4. 巻 5
2. 論文標題 Estrogen Receptor- Non-Nuclear Signaling Confers Cardioprotection and Is Essential to cGMP-PDE5 Inhibition Efficacy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC: Basic to Translational Science	6. 最初と最後の頁 282 ~ 295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2019.12.009	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 Kiriya Hiroaki, Koda Satoru, Minatsuki Shun, Kaneko Hidehiro, Kikuchi Hironobu, Kiyosue Akihiro, Toko Haruhiro, Daimon Masao, Ando Jiro, Morita Hiroaki, Komuro Issei	4. 巻 60
2. 論文標題 Short-Term and Long-Term Efficacy of Drug-Coated Balloon for In-Stent Restenosis in Hemodialysis Patients with Coronary Artery Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1070 ~ 1076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-533	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 Ueda Kazutaka, Toko Haruhiro, Komuro Issei	4. 巻 139
2. 論文標題 Endothelial Cell-Derived Angiocrines Elicit Physiological Cardiomyocyte Hypertrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 2585 ~ 2587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040632	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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Satoshi Bujo, Haruhiro Toko, Mutsuo Harada, Jiayi Guo, Masato Ishizuka, Haruka Yanagisawa, Issei Komuro
2. 発表標題 Opposing effects of fat sources in low carbohydrate diet on the progression of heart failure
3. 学会等名 ISHR (International Society for Heart Research) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruka Yanagisawa-Murakami, Haruhiro Toko, Masato Ishizuka, Mutsuo Harada, Jiaxi Guo, Satoshi Bujo, Issei Komuro
2. 発表標題 The effects of low-carbohydrate high-fat diet on vascular remodeling
3. 学会等名 BCVS (Basic Cardiovascular Sciences) Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Bujo, Haruhiro Toko, Mutsuo Harada, Jiaxi Guo, Masato Ishizuka, Haruka Yanagisawa, Issei Komuro
2. 発表標題 Cardioprotective Effects of Plant-derived Fat in Low Carbohydrate Diet on the Progression of Heart Failure
3. 学会等名 BCVS (Basic Cardiovascular Sciences) Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳沢遙香、東口治弘、郭嘉熙、武城怜史、石塚理人、原田睦生、小室一成
2. 発表標題 低炭水化物高脂質食による血管障害後血管リモデリングへの影響
3. 学会等名 第73回 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武城怜史、東口治弘、郭嘉熙、柳沢遙香、石塚理人、原田睦生、小室一成
2. 発表標題 低炭水化物高脂質食が心肥大・心不全に及ぼす影響
3. 学会等名 第73回 日本栄養・食糧学会大会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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