

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18201

研究課題名(和文) LVAD装着後心室間同期不全の病態解明

研究課題名(英文) Interventricular dyssynchrony during continuous-flow left ventricular assist device support

研究代表者

島村 淳一 (Shimamura, Junichi)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・客員研究員

研究者番号：20827696

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：重症心不全に対する左室補助人工心臓装着後に特徴的に生じ、これまで詳細な検討がなされていない機械的心室間同期不全に着目し、そのメカニズムおよび心室間相互作用におよぼす影響を以下の要領により検討した。大動物(成ヤギ)に左室補助人工心臓を装着し、両心室にコンダクタンスカテーテルを留置し、心室圧容量を連続的に解析することにより心室間同期不全現象を定量化することに成功し、新たに報告した。さらに左室補助人工心臓の補助率を変化させることにより、心室間同期不全の程度との関連について詳細な検討を行い、本現象が左室補助人工心臓駆動時の心室間相互作用や過度の中隔偏移による右室機能不全の一因となる可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は左室補助人工心臓駆動時の機械的心室間同期不全の機序および心室間相互作用に及ぼす影響に関して検討したものである。左室補助人工心臓装着後の主要合併症である右心不全の詳細な機序は依然解明されていないが、本現象は重症心不全患者に合併する同期不全の増悪や、心室中隔運動への影響を介して右心機能への影響をもたらす重要な一因と考えられる。適切な左室補助人工心臓駆動により同現象を制御することは、右室機能不全改善に有用であることが示唆される。以上より、本研究で得られる知見は左室補助人工心臓駆動に伴う心室間相互作用の理解に役立ち、安全でより生理的な左室補助人工心臓駆動方法の開発に寄与するものである。

研究成果の概要(英文)：Under continuous-flow left ventricular assist device (CF-LVAD) support, the ventricular volume change and cardiac cycle between the left ventricle (LV) and right ventricle (RV) become dyssynchronous due to the shortening of the LV systole. The purpose of this study was to quantify interventricular dyssynchrony based on different CF-LVAD support conditions and assess its relationship with LV unloading. We implanted a centrifugal LVAD under general anesthesia to goats with normal hearts. We inserted the conductance catheters into LV and RV to assess the volume signal simultaneously. We defined the dyssynchronous (DYS) status as the sign of the LV volume-change opposite to that of RV volume-change. DYS was quantified and also found to be associated with the degree of LV unloading. These findings may be useful for understanding interventricular interactions and physiology during CF-LVAD support. Influences on the right ventricular function and heart failure models warrant further study.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：左室補助人工心臓 重症心不全 同期不全 右心不全

1. 研究開始当初の背景

左室補助人工心臓 (LVAD: Left Ventricular Assist Device) 治療は重症心不全患者の予後改善をもたらしたが、主要未解決問題として、LVAD 装着後右室機能不全がある。その頻度は 10-50%と報告され、右心不全は LVAD 装着後予後不良因子である。右心不全発症症例では、LVAD 補助条件の調整や、強心薬の投与等で治療を行うが、重症例に対しては右室補助人工心臓 (RVAD: Right Ventricular Assist Device) の導入が検討される。しかし、RVAD を導入し、両心補助循環装置 (BiVAD: biventricular assist device) 管理となった症例の治療予後は不良で、術前、また LVAD 装着後の適切な管理により右心不全を予防することが肝要である。LVAD 装着後右室機能不全の原因として、術前から左心不全に続発した右室機能低下、右室 afterload mismatch や、心拍動とは無関係の持続的左室吸引による心室中隔偏位(septal shift)および三尖弁閉鎖不全の進行、肺高血圧症などが考えられるものの、その詳細なメカニズムは依然解明されていない。病態解明、治療方法の確立においては、左室補助人工心臓治療時における心室間相互作用の理解が必要不可欠である

2. 研究の目的

本研究では心室間相互作用、並びに右心機能不全に関与しうる新たな要因として LVAD 補助に伴う心室間における容量変化の相違に着目した。LVAD 補助が心周期に及ぼす影響に着目すると、LVAD 回転数および補助流量の増加に伴い、等容性収縮時間短縮や、大動脈弁が開放しなくなることに伴う駆出期の消失が生じ、心周期における左室収縮期時間は短縮する。そのため、右室収縮拡張のタイミングとの間に相違が生じ、心室間において心室容積変化の相違(機械的心室間同期不全)が生じることが予想される。様々な心疾患により心室間で相対的な伝導障害による同期不全が生じる現象はこれまでに知られているが、上述した LVAD 補助中の同期不全現象は、心周期とは無関係に LVAD 駆動により左室の減負荷が連続的に行われることによるものであり、伝導障害を伴わない連続流 LVAD 駆動に特徴的な現象である。本現象が増悪した場合には、右室の収縮拡張や心室中隔に対する影響を及ぼすことが推測されるが、本現象に関する in vitro 及び in vivo における詳細な情報は少ない。そこで、本研究においては、まず同現象の観察、並びに定量化を行うこととした。同期不全(dyssynchrony)の評価はこれまで心エコーMモードによる時相差の測定により主に行われてきたが、検査の再現性や real time での定量化が難しいなどの課題を有している。Steendijk らはこれらに代る方法として、心室圧及び心室容量変化の解析が可能なコンダクタンスカテーテルを心室内に挿入し、心室内各セグメントの圧容量変化を連続的に捉えることにより心不全患者における interventricular dyssynchrony の定量化を行い、報告した。すなわち、心室セグメントの容量変化と心室総容量変化の増減が逆の状態を心室内同期不全と定義し、同期不全状態の時間が心拍周期に占める割合を求めることにより、同期不全時間(DYS: dyssynchronous time)として定量化した。本研究ではこの方法を応用し、動物実験において LVAD 装着時に両心室にコンダクタンスカテーテルを挿入し、LVAD 駆動を行いながら両心室容量変化の観察を行い、心室間同期不全現象の定量化を行った。

続いて本現象が、LVAD 補助下における循環動態に及ぼす影響に関して検討を行うため、本現象と左室減負荷の程度に関して検討を行った。

3. 研究の方法

成ヤギ 7 頭を用いて LVAD 装着手術を施行した。全身麻酔を導入後、右下側臥位にて、左第 5

肋骨床アプローチで開胸した。左内胸動静脈で大動脈圧(AoP; Aortic Pressure)、中心静脈圧(CVP; Central Venous Pressure)とした。肺動脈に14-18 mm径の超音波流量計 (TS 420 ultrasonic flow meter, Transonic Systems, Ithaca, NY, USA)を装着し、肺動脈流量 (PA Flow; Pulmonary Artery flow)を測定した。胸部下行大動脈を横断している、半奇静脈を結紮切離した後に、胸部下行大動脈周囲を十分に剥離した。大動脈を部分遮断し、径 14 mm の送血グラフトを4-0 ポリプロピレン糸を用いて端側吻合した。血行動態に注意して心尖部を脱転し、左室心尖部周囲に計 8 針のプレジェット付き 2-0 ポリエステル糸を水平マットレスでかけた。これらの糸を脱血管のカフにも通した。200 U/kg のヘパリンを全身投与し、心尖部に径 19 mm のパンチャーで孔を作成し、脱血管を挿入した。EVAHEART血液ポンプと送脱血管を接続し、回路内の空気抜きを十分に実施した。LVAD装着後、LVAD送血側回路を遮断した状態をLVAD clampとした。送血側回路に1/2 inch用の超音波流量計(TS 420 ultrasonic flow meter, Transonic Systems, Ithaca, NY, USA)を装着し、ポンプ駆動後にポンプ流量(Pump flow)を測定した。総血流量はPA Flowとし、バイパス率(Bypass rate)は以下の計算式で算出した。

$$\text{Bypass rate (\%)} = (\text{Pump Flow} / \text{PA Flow}) \times 100$$

コンダクタンス法による両心室圧容量測定

心膜切開後に、2本の7Fr 圧容積測定用コンビネーションカテーテル(CA-71083-PL, CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands)を弓部大動脈から左室、肺動脈より右室にそれぞれ挿入し連続的に両心室における圧容量データの記録を行なった。血行動態は LabChart 7 software (ADInstruments, Castle Hill, New South Wles, Australia)を用いて同一記録画面に心電図、左室容量(LVV: Left Ventricular Volume Segment 1-5)、右室容量 (RVV: Right Ventricular Volume Segment 1-5)、左室圧 (LVP: Left Ventricular Pressure)および右室圧(RVP: Right Ventricular Volume)を連続的に記録した。左室、右室における総容積は、それぞれの心室に挿入されているカテーテルの1-5 セグメントで得られた容量計測値の総和により求めた。

心室間同期不全定義および定量化指標

コンダクタンス法により両心室容積変化をリアルタイムに解析し、Steendijk らの報告を参考にして心室間同期不全を定義し、定量化した。即ち、左室右室において心室容積変化の増減が逆となっている状態、(すなわち左室容積(LVV: Left ventricular volume)増加、右室容積(RVV: Right Ventricular volume)減少もしくは左室容積減少、右室容積増加の状態)を心室間同期不全であると定義した。数学的には以下の数式により定義される。

$$(dLVV/dt) \times (dRVV/dt) < 0.$$

心周期において心室間同期不全の状態である時間の割合を%算出し、同期不全時間定量化指標としてDYSと定義した。

心室間同期不全および左室 stroke volume の関連

LVAD 駆動による左室減負荷(unloading)が心室間同期不全現象に及ぼす影響を検討した。LVAD 補助に伴い左室圧負荷及び容量負荷の減少が見られるが、本研究が主に心室容積変化に関する検討であり、LVAD 装着後以降は心筋障害など手術侵襲が新たに加わらないと考えられることから、左室一回拍出量の変化は LVAD による左室減負荷によりもたらされると考え、同期不全時間と左室一回拍出量(LV stroke volume)の相関に関して検討した。実験動物毎の左室容積の相違による影響を除外するために、unloading の程度は以下に示す LVSV ratio を用いた。LVSV ratio は LVAD clamp 条件にお

ける stroke volume に対する各条件における stroke volume を %表示して示した。

$$\text{LVSV ratio} = (\text{LVSV in each bypass rate}) / (\text{LVSV with LVAD clamp}) \times 100.$$

そして、DYS ならびに LVSV ratio を LVAD clamp, LVAD bypass rate 50, 75, 100%において scatter plot 法にて表示した。

4 . 研究成果

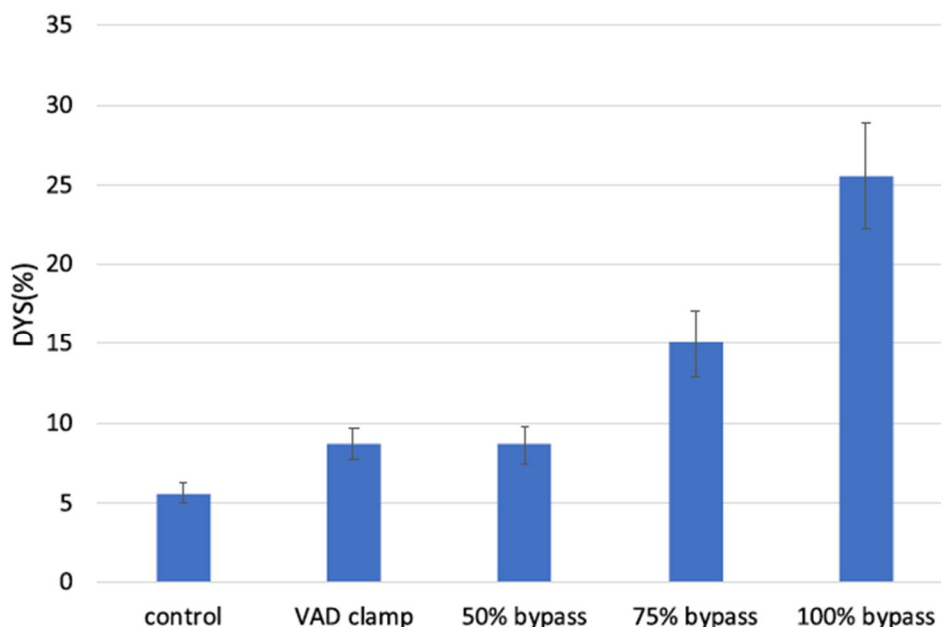
LVAD 装着前、LVAD clamp、LVAD 各サポート条件(bypass rate 50%,75%, 100%)における血行動態を表に示す。LVAD 補助後平均左室圧は LVAD 装着後回路クランプ状態に比べて有意に低下を認めた。さらに左室末期収縮期圧は LVAD 100%補助において LVAD 補助前に比べて有意に低下した。右室に関する心室圧、容積の各パラメーターは LVAD 補助前後において統計学的有意差を認めなかった。

Hemodynamic parameters	Pre-LVAD implantation	LVAD clamp	LVAD 50% bypass	LVAD 75% bypass	LVAD 100% bypass
Heart rate (bpm)	94.4±10.4	92.9±26.4	95.3±24.4	96.6±21.6	95.7±19.7
Mean AoP (mmHg)	78.5±13.8	61.7±17.5	63.8±10.2	66.8±11.4	66.6±13.3
Pump flow (l/min)	0	0	1.51±0.55	2.46±0.70**	3.20±0.93**
Total systemic flow (l/min)	3.88±1.52	3.03±0.97	3.05±0.93	3.11±0.99	3.18±0.91
Mean LVP (mmHg)	44.2±8.20	34.5±10.5	27.3±6.56*	26.2±8.03*	22.0±10.8*
Bypass rate (%)	0	0	49.8±6.87	75.3±5.20**	100.6±10.3**
DYS (%)	5.57±1.59	8.70±2.38	8.63±2.76	15.1±5.13	25.5±8.02*
Rotational speed (rpm)	0	0	1473±256	1680±246**	2023±404**
Stroke work (mmHg·ml)	2097±582	1799±840	1630±711	1525±733	906±782*
Stroke volume (ml)	21.9±9.64	24.8±8.53	15.6±8.52	15.7±7.18	14.1±7.84
LVEDV (ml)	109±15.1	105±8.81	97.1±12.3	94.9±13.9	87.2±13.5
LVESV (ml)	87.0±9.81	80.5±20.4	81.5±12.1	79.2±12.2	73.1±9.85
LVEDP (mmHg)	7.06±2.62	7.12±2.19	7.28±2.76	6.15±2.81	4.03±2.72
LVESP (mmHg)	88.6±13.5	73.0±12.7	72.6±9.73	72.5±10.8	62.6±15.5*
RVEDV (ml)	82.8±15.1	86.9±8.81	84.7±12.3	84.3±13.9	84.5±13.5
RVESV (ml)	61.7±9.81	64.9±10.4	63.2±12.1	67.3±12.2	65.0±9.85
RVEDP (mmHg)	6.81±2.62	5.03±3.59	4.47±2.94	4.72±2.73	3.89±2.78
RVESP (mmHg)	30.9±9.06	30.2±8.79	2.94±8.57	31.0±8.73	32.6±9.57

* $p < 0.05$ if compared with pre-LVAD implantation values, ** $p < 0.05$ if compared with 50% bypass LVAD support values

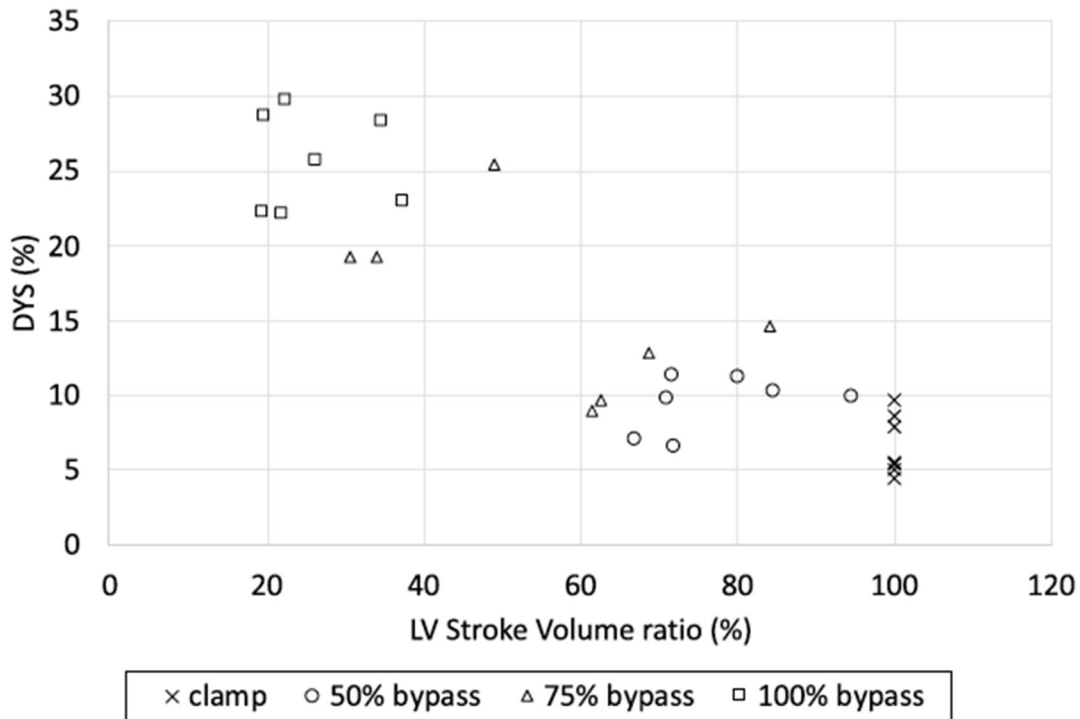
LVAD 補助条件による同期不全時間変化

各サポート条件における心室間同期不全時間を図に示す。LVAD 装着前、LVAD clamp、50% 補助下では同期不全時間は 5-10 %程度であったが、75%補助下では 15%程度、100%補助下では 25-30%前後に認め、バイパス率により増加する傾向にあった。



LVAD 駆動に伴う左室減負荷と心室間同期不全時間の関係

心室間同期不全時間(DYS)および左室心拍出量比(LVSV ratio)の関係を図に示す。LVAD clamp および LVAD 50%補助において、DYS は LVSV の変化によらず 5-10%前後で推移している一方、LVAD 100% 補助においては LVSV 低値(40%未満)および DYS 高値(概ね 20%以上)を示した。



本研究では、連続流左室補助人工心臓治療時の心室間同期不全現象を、両心室にコンダクタンス法を適用することにより定量化し、LVAD 補助条件および左室減負荷との関係に関して検討した。本研究で得られた結果は以下の通りである。心室間同期不全時間は LVAD 100% 補助において著明に観察され、また左室 stroke volume の変化からみた左室減負荷の程度との間に相関を認めた。本現象は主に収縮期後半に観察され、LVAD による脱血により左室収縮が右室に比べ早期に完了し、左室が拡張するタイミングで右室がなおも収縮を続ける状態において主に生じる現象と理解できる。LVAD 治療時における心室間相互作用は、前負荷、後負荷変化や、中隔運動を介した影響、などの多因子からなる複雑なメカニズムによるものであるが、本現象も心室間相互作用の一因になりうることが示唆される。本現象が中隔運動や右室機能に与える影響に関して、本研究では直接的な検討を行っていないが、本現象が長期間顕在化した場合、正常な右室収縮拡張運動や中隔運動が障害され、LVAD 装着後右心不全の一因になりうる可能性も考えられる。重症心不全患者の治療においては、循環補助や臓器保護目的に、高回転数による LVAD 補助がしばしば必要になるが、そのような 100%補助に近い条件においては、本現象が生じている可能性も考慮する必要がある。全身臓器保護や左室減負荷に十分な LVAD 流量を保ちつつ、本現象が顕在化しないような LVAD 補助を行うことで、右心機能の保護が行える可能性がある。本研究では、心室間同期不全が生じるような高回転数 LVAD 補助下においても右心系各パラメーターに関して、LVAD 装着前に比して明らかな変化を認めず、明らかな右心不全は呈さなかった。そのため、本現象が右室機能に及ぼす影響に関して直接的な検討を行うことが困難であった。これは、本実験系が正常心機能における観察であることや、術後急性期における評価であること、また連続流ポンプの中でも拍動性が保たれやすく右心不全を惹起しにくいとされている EVAHEART を実験に用いたことが要因と考えられる。そのため、今後心不全モデルや慢性期における評価に加え、軸流ポンプのように比較的右心不全を惹起しやすいと考えられるデバイスにおける本現象の検討が必要と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5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 Ogawa D, Kobayashi S, Yamazaki K, Motomura T, Nishimura T, Shimamura J, Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E, Nishinaka T.	4. 巻 45
2. 論文標題 Evaluation of cardiac beat synchronization control for a rotary blood pump on valvular regurgitation with a mathematical model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Artif Organs.	6. 最初と最後の頁 124-134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aor.13795.	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 島村淳一	4. 巻 1
2. 論文標題 第58回日本人工臓器学会 論文賞（循環）受賞レポート	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 人工臓器	6. 最初と最後の頁 32-33
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 -
1. 著者名 Shimamura J, Nishimura T, Mizuno T, Takewa Y, Tsukiya T, Inatomi A, Ando M, Umeki A, Naito N, Ono M, Tatsumi E	4. 巻 22
2. 論文標題 Quantification of interventricular dyssynchrony during continuous-flow left ventricular assist device support.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Artif Organs.	6. 最初と最後の頁 269-275
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10047-019-01109-3.	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 Shimamura J, Nishimura T, Mizuno T, Takewa Y, Tsukiya T, Inatomi A, Katagiri N, Ando M, Umeki A, Akiyama D, Arakawa M, Ono M, Tatsumi E.	4. 巻 22
2. 論文標題 Interventricular dyssynchrony during continuous-flow left ventricular assist device support: observation using the conductance method.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Artif Organs.	6. 最初と最後の頁 348-352
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10047-019-01115-5.	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 Shimamura J, Mizuno T, Takewa Y, Tsukiya T, Naito N, Akiyama D, Iizuka K, Katagiri N, Nishimura T, Ono M, Tatsumi E.	4. 巻 22
2. 論文標題 Miniaturized centrifugal ventricular assist device for bridge to decision: Preclinical chronic study in a bovine model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Artif Organs.	6. 最初と最後の頁 821-827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.13459.	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 Ogawa D, Kobayashi S, Yamazaki K, Motomura T, Nishimura T, Shimamura J, Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E.	4. 巻 43
2. 論文標題 Mathematical evaluation of cardiac beat synchronization control used for a rotary blood pump.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Artif Organs.	6. 最初と最後の頁 276-285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-019-01117-3.	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 Shimamura Junichi, Nishinaka Tomohiro, Mizuno Toshihide, Tsukiya Tomonori, Inatomi Ayako, Kobayashi Futoshi, Katagiri Nobumasa, Takewa Yoshiaki, Nishimura Takashi, Ono Minoru, Tatsumi Eisuke	4. 巻 24
2. 論文標題 Assessment of ocular blood flow in continuous-flow ventricular assist device by laser speckle flowgraphy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 419 ~ 424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-021-01265-5	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 小川大祐、小林信治、山崎健二、本村禎、西村隆、島村淳一、築谷朋典、水野敏秀、武輪能明、巽英介	4. 巻 1
2. 論文標題 第58回日本人工臓器学会 論文賞(循環)受賞レポート	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 人工臓器	6. 最初と最後の頁 34-36
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8件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Shimamura J, Nishimura T, Mizuno T, Takewa Y, Tsukiya T, Inatomi A, Ando M, Umeki A, Naito N, Ono M, Tatsumi E.
2. 発表標題 「Quantification of interventricular dyssynchrony during continuous-flow left ventricular assist device support」〔2020年度論文賞【循環領域】〕
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会 JSAO Grant 技術賞 論文賞 受賞者講演（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ogawa D, Kobayashi S, Yamazaki K, Motomura T, Nishimura T, Shimamura J, Tsukiya T, Mizuno T, Takewa Y, Tatsumi E, Nishinaka T.
2. 発表標題 「Mathematical evaluation of cardiac beat synchronization control used for a rotary blood pump」〔2020年度論文賞【代謝領域】〕
3. 学会等名 第58回日本人工臓器学会大会 JSAO Grant 技術賞 論文賞 受賞者講演（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島村淳一、水野敏秀、武輪能明、築谷朋典、片桐伸将、西村 隆、小野 稔、巽 英介
2. 発表標題 定常流LVAD治療における心室間同期不全の提唱および定量化に関する検討
3. 学会等名 人工心臓と補助循環懇話会学術集会（47）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島村淳一、水野敏秀、武輪能明、築谷朋典、片桐伸将、西村 隆、小野 稔、巽 英介
2. 発表標題 定常流型LVAD駆動に伴う両心室容積変化に関する基礎的検討
3. 学会等名 定常流ポンプ研究会学術集会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimamura J, Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Inatomi A, Nishimura T, Ono M, Tatsumi E
2. 発表標題 Interventricular dyssynchrony during continuous-flow left ventricular assist device support
3. 学会等名 Annual European Society for Artificial Organs Congress (46) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimamura J, Mizuno T, Tsukiya T, Takewa Y, Inatomi A, Nishimura T, Ono M, Tatsumi E
2. 発表標題 Asynchronous ventricular volume change during continuous-flow left ventricular assist device support
3. 学会等名 Annual Meeting of the International Society for Mechanical Circulatory Support (27) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島村淳一
2. 発表標題 JATS Research Project Award 受賞講演
3. 学会等名 第74回日本胸部外科学会定期学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 島村淳一
2. 発表標題 JSAO Grant 技術賞論文賞講演
3. 学会等名 第59回日本人工臓器学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021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
---------	---------