

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18841

研究課題名（和文）加齢黄斑変性及びその類似疾患における遺伝的・臨床的背景

研究課題名（英文）Genetic and clinical factors in age-related macular degeneration and similar diseases

研究代表者

米山 征吾（Yoneyama, Seigo）

山梨大学・大学院総合研究部・助教

研究者番号：90751652

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：加齢黄斑変性（AMD）は発症機序が不明な点もあり、遺伝的要因と治療反応性との関連を調査することで、発症機序解明や治療効果予測、新たな治療の発見に結びつくことが予想される。現在、抗血管内皮増殖因子剤の硝子体内注射は、滲出性AMDの第一選択療法である。そこで、我々は治療薬の一つであるアフリベルセプトを用いて、治療開始後1年における治療反応性と感受性遺伝子との関連を調べた。再治療と追加注射の必要性は、AMD感受性遺伝子であるARMS2 A69SおよびCFH rs1329428のリスク塩基と関連していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢黄斑変性（AMD）は、網膜出血や滲出性網膜剥離を来し、視力低下及び中心視野障害を来す疾患であり、本邦では、後天的失明の第4位であり、平均余命の上昇及び生活スタイルの欧米化に伴い近年増加傾向にある。しかし、未だ発症機序が不明な点もあり、遺伝的要因と臨床所見、治療反応性との関連を調査することで、発症予防や治療効果判定予測、新たな治療の発見に結びついていくものと考えられる。本研究から、AMD感受性遺伝子を調べることで、治療法の選択や診療間隔決定などを患者にあわせて調整できる可能性がある。その結果、患者の視力予後改善、医療費用の削減などの社会的意義も得られる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The pathogenic mechanism of age-related macular degeneration (AMD) remains unclear. By investigating the relationship between genetic factors and response to therapy, it is thought that it will lead to the analysis of pathogenic mechanism, treatment prediction and discovery of new treatments. Intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents have been first-line therapy for exudative AMD worldwide. We investigated the genetic associations of response to as-needed intravitreal aflibercept injection (IAI) with visual outcomes and the need for additional injections during 12-month follow-up. The risk allele of ARMS2 A69S and CFH rs1329428 were associated with the need for retreatment and a greater number of additional injections.

研究分野：加齢黄斑変性の遺伝的研究

キーワード：加齢黄斑変性 中心性漿液性脈絡網膜症 遺伝子 治療予後 抗血管内皮増殖因子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

加齢黄斑変性 (AMD) は本邦で糖尿病網膜症、緑内障、網膜色素変性症につぎ後天的失明の第4位であり、平均余命の上昇及び生活スタイルの欧米化に伴い、近年増加傾向である AMD は、遺伝的背景が関与することがすでに知られており、また多くの疫学調査により喫煙や食生活などの生活習慣(環境的要因)が関与することも知られている。

AMD は滲出型と萎縮型に分類され、滲出型 AMD では、脈絡膜に新生血管が生じ、網膜色素上皮下や網膜に侵入し、網膜障害を引き起こす。その中でも、典型加齢黄斑変性・ポリープ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy : PCV) ・網膜血管腫状増殖 (retinal angiomatous proliferation : RAP) の3つに分類される。滲出型 AMD に対する治療として、抗 VEGF 剤の硝子体内注射があるが、その他に光線力学療法があり、亜型によって、治療方法は少し異なる。また、それぞれの亜型によって治療反応性や両眼発症率、視力予後も異なることが知られている。萎縮型に関しては、現在有効な治療方法はなく、視力予後は非常に悪い。

近年の分子遺伝学的研究の進歩により、AMD の感受性遺伝子として、complement factor H (CFH) 遺伝子多型、age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) 遺伝子多型、complement component 2 (C2) および complement factor B (CFB) 遺伝子多型、C3 遺伝子多型など様々な遺伝子多型が関与している事が明らかになっている。日本人を対象にした研究でも、これらの遺伝子は AMD に関連がある事が確認されている。

近年の遺伝子解析の急速な進歩と高速化により、これまで報告されている AMD 感受性遺伝子多型の他にも多数の遺伝子多型が AMD に関連していると報告されている。さらに抑制遺伝子に関する多くの報告があり、我々も抑制遺伝子である SKIV2L (rs429608) に関して、滲出型 AMD との関連を報告した (Yoneyama S. Ophthalmic Genetics. 2014)。

それまでの遺伝子多型の研究は、Genome-Wide Association Study (GWAS) をはじめとする AMD の感受性遺伝子検索が主体であった。加齢黄斑変性においては未だ発症機序が不明な点もあり、患者における遺伝的要因と全身的要因を調査することで、発症機序の解明に結びつく可能性がある。また、遺伝的要因と臨床所見、治療反応性とを関連付けることで、発症予防や治療効果判定予測、新たな治療の発見に結びついていくものと考えられた。

### 2. 研究の目的

現在、AMD に対する治療は、抗血管内皮増殖因子剤 (抗 VEGF 剤) が主体であるが、治療反応性に関しては、個々により大きく異なる。この治療に関しては、薬剤の費用が高価 (複数ある薬剤のいずれも十数万円) であり、患者によっては、最大で1月に1回の注射が必要となる。また、AMD の治療では、悪化させないことが重要であり、再発を繰り返していると、視力が徐々に低下し、最終的に失明してしまうこともある。そのため、治療が過剰になってしまう恐れもあり、患者の治療費用の負担が大きくなり、敷いては国の保険財政を圧迫している。

本研究により、治療薬と遺伝子多型の関連や投与方法の違い (投与間隔など) と遺伝子多型の関連などを調査することにより、視力予後の予測・改善や治療方針の決定に関して、一助となる可能性がある。最終的には、遺伝子多型から個々のオーダーメイド治療に結びついていければ、今後の AMD 治療に大きな利益となるに違いない。

### 3. 研究の方法

我々は 2007 年から AMD の遺伝子解析研究を開始し、現在 AMD 患者の DNA サンプルは 1000 程度ある。これまでの患者情報・臨床所見をカルテから抽出し、これまで報告された 10 程度の遺伝子多型と臨床所見の関連性や治療反応性に関して検討を行う。また、今後も継続して患者数は増加し、1年に100~150例程度サンプル数は増加する為、その都度遺伝子解析を行って

いく。

治療と遺伝子多型についての関連について、現在主な治療薬であるアフリベルセプトの硝子体内注射が行われているため、臨床所見や視力・再発の有無・治療回数等を含めた治療反応性と遺伝子多型の関連について調査を行った。

#### 4. 研究成果

滲出型 AMD の治療は、2004 年に認可されたベルテポルフィンによる光線力学的療法から 2008 年に日本で初めて認可されたペガブタニブ、2009 年に認可されたラニズマブ、その後のアフリベルセプトなどの抗 VEGF 治療へと大きく変化をとげるようになった。現在、治療レジメンも滲出が見られた際に追加注射を行う Pro re nata 法 (PRN 法)、滲出の有無にかかわらず追加の注射を行う固定投与や treat and extend 法など様々な方法があるが、PRN 法による日本人滲出型 AMD を対象にした 1 年間のラニズマブ治療を調査した GWAS では、治療後 12 ヶ月での有意な視力改善に関連する特定の遺伝子多型はなかったが、追加治療を要した患者は、追加治療が不要であった患者と比較して有意に *ARMS2* A69S 遺伝子多型のリスク塩基の頻度が高かった。一方、滲出型 AMD に対するアフリベルセプトへの反応の違いと遺伝的背景を調査した報告はなかった。我々は滲出型 AMD に対し、アフリベルセプトを用いて導入期治療後 PRN 投与を行い、その反応性と AMD 感受性遺伝子との関連を調べた。

対象は 234 人 234 眼の未治療の滲出型 AMD の患者で、典型 AMD 118 眼、PCV が 116 眼だった。本研究で調査した遺伝子多型はいずれも AMD 感受性遺伝子多型である、*ARMS2* A69S(rs10490924)、*CFH* I62V (rs800292)、*CFH* (rs1329428)、*SKIV2L* (rs429608)、*C3* (rs2241394)、*CETP* (rs3764261)、*TNFR* (rs13278062)、*ADAMTS9* (rs6795735) とした。全患者に対し、治療開始から 3 か月連続でアフリベルセプト硝子体注射 (intravitreal aflibercept injection : IAI) を施行した後、PRN 投与を行った。治療開始 3 か月後以降に追加の IAI が必要だった群を再治療群として、再治療がなかった群と各遺伝子多型の違いを比較検討した。全患者の内、再治療が必要だった症例は 157 眼 (67.1%) であった。これは、PRN 投与を行ったラニズマブ治療 (67.7%) と同様の結果であった。再治療群と非再治療群を比較したところ、再治療群の方が高齢であり ( $p=5.2 \times 10^{-4}$ )、*ARMS2* A69S (rs10490924) および *CFH* (rs1329428) の AMD におけるリスク塩基である、T allele と C allele の頻度が有意に高かった (表 1 ;  $p=2.0 \times 10^{-4}$ 、 $p=2.0 \times 10^{-3}$ )。また、追加治療回数に関しても、*ARMS2* A69S(rs10490924) および *CFH* (rs1329428) のリスク塩基を多く持つ方が、治療回数が多いという結果であった (表 2 ;  $p=1.0 \times 10^{-5}$ 、 $p=3.0 \times 10^{-3}$ )。ラニズマブを使用した、いくつかの後ろ向き研究でも、*ARMS2* A69S (rs10490924) のリスク塩基が再治療もしくは追加治療回数に関連していることが報告されている。アフリベルセプトを使用した本研究でも同様の結果であったことから、抗 VEGF 剤の種類によらず、治療反応性という点において、AMD 感受性遺伝子である *ARMS2* A69S(rs10490924) が治療予測に有用である可能性を示唆している。また、*ARMS2* A69S (rs10490924) に加えて、*CFH* (rs1329428) の C allele も再治療と追加治療回数に関連していた。PCV においては、*CFH* (rs1329428) の T allele は、脈絡膜血管透過性亢進や厚い脈絡膜厚と関連しているとの報告がある。臨床的には、脈絡膜が厚いほど IAI の TAE 治療で再発を来しにくいという報告があり、本研究の結果と合致している。ただし、*ARMS2* A69S (rs10490924)、*CFH* (rs1329428) 共に、治療後 12 か月の時点での視力改善には有意差はなく、再発の有無と視力予後の関連については今後も調査が必要である。また、AMD は長期のフォローアップが必要となる疾患である。今回の調査は治療後 12 か月であったが、さらなる長期の調査を行うことで遺伝子多型との関連をよ

り明確にできる可能性があると考えられる。患者の AMD 感受性遺伝子、特に *ARMS2* と *CFH* 遺伝子多型を調べることにより、治療レジメンの選択、診療間隔の決定などを症例にあわせて調整する、いわゆる precision medicine をより発展させることができる可能性がある。

表 1 再治療群と非再治療群の遺伝的特徴の比較

	再治療群 (n=157)	非再治療群 (n=77)	単変量 P 値	多変量 P 値	オッズ比 (95%CI)
年齢	76.2 ± 7.8	72.1 ± 8.5	3.5 × 10 <sup>-6</sup>	5.2 × 10 <sup>-4</sup>	1.06 (1.03-1.10)
性別 (男性)	113(72.0%)	57(74.0%)	0.74	NA	NA
<i>ARMS2</i> A69S (rs10490924)					
TT	77	23			
TG	63	32			
GG	17	22			
T allele 頻度	69.1%	50.6%	1.0 × 10 <sup>-4</sup>	2.0 × 10 <sup>-4</sup>	2.18 (1.47-3.24)
<i>CFH</i> I62V (rs800292)					
GG	96	38			
GA	55	33			
AA	6	6			
G allele 頻度	78.7%	71.2%	0.0604	NA	NA
<i>CFH</i> (rs1329428)					
CC	75	26			
CT	71	37			
TT	11	14			
C allele 頻度	71.3%	57.6%	6.8 × 10 <sup>-3</sup>	2.0 × 10 <sup>-3</sup>	1.74 (1.16-2.59)
<i>SKIV2L</i> (rs429608)					
AA	1	1			
AG	21	12			
GG	135	64			
A allele 頻度	7.5%	7.6%	0.506	NA	NA
<i>C3</i> (rs2241394)					
GG	0	1			
GC	16	11			
CC	141	65			
G allele 頻度	4.5%	7.6%	0.158	NA	NA
<i>CETP</i> (rs3764261)					
TT	8	2			
TG	46	24			
GG	103	51			
T allele 頻度	18.7%	20.5%	0.687	NA	NA
<i>ADAMTS9</i> (rs6795735)					
CC	0	4			

CT	39	16			
TT	118	57			
C allele 頻度	10.8%	15.9%	0.346	NA	NA

表 2 遺伝子多型別の追加治療回数 (12 か月間)

\* 年齢、性別、治療開始時最良矯正視力、AMD サブタイプにより調整

		追加治療回数	p 値	adjusted p 値
<i>ARMS2</i> A69S (rs10490924)	TT	2.66 ± 2.31		
	TG	1.84 ± 1.85		
	GG	1.05 ± 1.43	1.2 × 10 <sup>-5</sup>	*1.0 × 10 <sup>-5</sup>
<i>CFHI</i> 62V (rs800292)	GG	2.31 ± 2.20		
	GA	1.78 ± 1.91		
	AA	1.33 ± 1.50	0.027	NA
<i>CFH</i> (rs1329428)	CC	2.45 ± 2.24		
	CT	1.89 ± 1.96		
	TT	1.24 ± 1.56	4.0 × 10 <sup>-3</sup>	*3.0 × 10 <sup>-3</sup>
<i>SKIV2L</i> (rs429608)	AA	1.50 ± 2.12		
	AG	1.85 ± 1.95		
	GG	2.10 ± 2.10	0.456	NA
<i>C3</i> (rs2241394)	GG	0		
	GC	1.52 ± 1.93		
	CC	2.14 ± 2.09	0.085	NA
<i>CETP</i> (rs3764261)	TT	2.70 ± 1.57		
	TG	1.81 ± 1.88		
	GG	2.13 ± 2.19	0.809	NA
<i>ADAMTS9</i> (rs6795735)	CC	0		
	CT	2.58 ± 2.48		
	TT	1.94 ± 1.92	0.425	NA

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kikushima Wataru, Sakurada Yoichi, Sugiyama Atsushi, Yoneyama Seigo, Matsubara Mio, Fukuda Yoshiko, Kashiwagi Kenji	4. 巻 10
2. 論文標題 Five-Year Outcome of Aflibercept Monotherapy for Exudative Age-Related Macular Degeneration with Good Baseline Visual Acuity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1098 ~ 1098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10051098	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 Shijo Taiyo, Sakurada Yoichi, Tanaka Koji, Miki Akiko, Yoneyama Seigo, Machida Yumiko, Chubachi Aya, Wakatsuki Yu, Sugiyama Atsushi, Onoe Hajime, Kikushima Wataru, Mori Ryusaburo, Kashiwagi Kenji	4. 巻 22
2. 論文標題 Drusenoid Pigment Epithelial Detachment: Genetic and Clinical Characteristics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4074 ~ 4074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22084074	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 Kikushima Wataru, Sakurada Yoichi, Yoneyama Seigo, Sugiyama Atsushi, Matsubara Mio, Fukuda Yoshiko, Kashiwagi Kenji	4. 巻 35
2. 論文標題 Long-term prognosis of polypoidal choroidal vasculopathy with a 5-year remission after an initial combination therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Photodiagnosis and Photodynamic Therapy	6. 最初と最後の頁 102453 ~ 102453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pdpdt.2021.102453	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 Fukuda Yoshiko, Sakurada Yoichi, Sugiyama Atsushi, Yoneyama Seigo, Matsubara Mio, Kikushima Wataru, Tanabe Naohiko, Parikh Ravi, Kashiwagi Kenji	4. 巻 9
2. 論文標題 Pachydrusen in Fellow Eyes Predict Response to Aflibercept Monotherapy in Patients with Polypoidal Choroidal Vasculopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2459 ~ 2459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9082459	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 Shijo Taiyo, Sakurada Yoichi, Yoneyama Seigo, Kikushima Wataru, Sugiyama Atsushi, Matsubara Mio, Fukuda Yoshiko, Mabuchi Fumihiko, Kashiwagi Kenji	4. 巻 13
2. 論文標題 Association between Polygenic Risk Score and One-Year Outcomes Following As-Needed Aflibercept Therapy for Exudative Age-Related Macular Degeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 257 ~ 257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph13090257	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 Shijo Taiyo, Sakurada Yoichi, Fukuda Yoshiko, Yoneyama Seigo, Sugiyama Atsushi, Matsubara Mio, Kikushima Wataru, Tanabe Naohiko, Parikh Ravi, Kashiwagi Kenji	4. 巻 40
2. 論文標題 Association of CRP levels with ARMS2 and CFH variants in age-related macular degeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 2735 ~ 2742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10792-020-01460-y	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 Yoneyama Seigo, Sakurada Yoichi, Kikushima Wataru, Sugiyama Atsushi, Matsubara Mio, Fukuda Yoshiko, Tanabe Naohiko, Parikh Ravi, Mabuchi Fumihiko, Kashiwagi Kenji, Iijima Hiroyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Genetic factors associated with response to as-needed aflibercept therapy for typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-64301-z	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 Wataru Kikushima, Sugiyama Atsushi, Yoneyama Seigo, Matsubara Mio, Fukuda Yoshiko, Parikh Ravi, Sakurada Yoichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Five-year outcomes of photodynamic therapy combined with intravitreal injection of ranibizumab or aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0229231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229231	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 Hosoda Yoshikatsu, Miyake Masahiro, Sakurada Yoichi, Yoneyama Seigo, Tsujikawa Akitaka	4. 巻 2
2. 論文標題 Genome-wide association analyses identify two susceptibility loci for pachychoroid disease central serous chorioretinopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0712-z	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 Fukuda Yoshiko, Sakurada Yoichi, Yoneyama Seigo, Kikushima Wataru, Sugiyama Atsushi, Matsubara Mio, Tanabe Naohiko, Iijima Hiroyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical and genetic characteristics of pachydrusen in patients with exudative age-related macular degeneration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48494-6	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9件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 米山征吾、福井歩美、櫻田庸一、寺尾信宏、菊島渉、四條泰陽、外園千恵、柏木賢治
2. 発表標題 中心性漿液性脈絡網膜症における臨床的特徴とCFH遺伝子多型との関連
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊島渉、櫻田庸一、杉山敦、米山征吾、松原美緒、田辺直彦、福田佳子、柏木賢治
2. 発表標題 治療前視力が良好な未治療加齢黄斑変性に対するアフリベルセプト硝子体注射の5年成績
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米山征吾
2. 発表標題 中心性漿液性脈絡網膜症における臨床所見の男女差の検討
3. 学会等名 第23回山梨網膜研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米山征吾、福井歩美、櫻田庸一、寺尾信宏、菊島渉、四條泰陽、外園千恵、柏木賢治
2. 発表標題 中心性漿液性脈絡網膜症におけるComplex typeの頻度と臨床的・遺伝的特徴
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米山征吾
2. 発表標題 Genetic factors associated with response to as-needed aflibercept therapy for typical neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊島渉
2. 発表標題 ポリープ状脈絡膜血管症に対する抗血管新生薬併用光線力学的療法後再発症例の長期成績
3. 学会等名 第59回日本網膜硝子体学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊島 渉
2. 発表標題 ポリ-ブ状脈絡膜血管症へのアフリベルセプト単独療法と併用光線力学的療法の5年成績
3. 学会等名 第124回日本眼科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊島 渉
2. 発表標題 ポリ-ブ状脈絡膜血管症に対するアフリベルセプト併用光線力学的療法の5年成績
3. 学会等名 第58回日本網膜硝子体学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 四條 泰陽
2. 発表標題 高感度CRPと加齢黄斑変性
3. 学会等名 第58回日本網膜硝子体学会
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
---------------------------	-----------------------	----

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