

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07311

研究課題名（和文）DKK1の新規受容体CKAP4を介するシグナル応答制御

研究課題名（英文）Regulation of signal response through a novel DKK1 receptor "CKAP4"

研究代表者

山本 英樹 (Yamamoto, Hideki)

大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教授

研究者番号：20372691

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）： 分泌蛋白質のWntは初期胚の器官形成に必須であるとともに、出生後、Wntにより活性化されるシグナル経路は器官のホメオスタシスの維持に關与する。Wntシグナル経路の構成分子の遺伝子変異ががん発症に關連することが知られているが、その詳細は十分に理解されていない。Wntシグナルを抑制する分泌蛋白質のDKK1が細胞の増殖やがん化を促進することが報告され、DKK1を介する新規シグナル経路を解明することはWnt研究領域において重要な課題であった。本研究において私が所属する研究室がDKK1受容体として同定したCKAP4の細胞内輸送経路を解明し、DKK1-CKAP4シグナルの活性化との關連を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞増殖を促進するためにDKK1が作用する細胞膜受容体はDKK1の発見以来15年以上にわたって不明であったが、私共が所属する研究室がDKK1受容体としてCKAP4を同定し、DKK1-CKAP4経路による細胞増殖制御を明らかにしてきた。本研究において、CKAP4の小胞体への停留機構や細胞膜への輸送経路を解明し、CKAP4シグナル活性制御の一端を明らかにしたことが学術的意義が高い。私共が作製した抗CKAP4抗体を用いてCKAP4が診断、治療の分子標的になる可能性を見出し、CKAP4の細胞膜への輸送を制御するAnnexin A2が新規抗がん剤開発の標的となる可能性があり、社会的意義が大きい。

研究成果の概要（英文）： DKK1 is a secretory protein and promotes tumor cell proliferation, but its receptor has not been identified for a long time. CKAP4 was originally identified as an ER protein. We found that CKAP4 is localized to the cell surface membrane (plasma membrane, PM) of a certain group of cancer cells and that the CKAP4 functions as a DKK1 receptor. We also showed that simultaneous expression of both CKAP4 and DKK1 in human cancers was negatively correlated with prognosis. This indicates that PM localization of CKAP4 is necessary for the DKK1-induced tumorigenesis. In this study, we demonstrated that the dynamic trafficking of CKAP4 between the ER and Golgi is controlled by COPI and COPII, and then the delivery of CKAP4 to the PM from the trans-Golgi is regulated by Annexin A2. These results will provide new insights into the molecular mechanism regulating oncogenic DKK1-CKAP4 signaling and suggest that Annexin A2 represents a therapeutic target of cancer where CKAP4 is present in the PM.

研究分野：Wntシグナル経路による細胞応答制御

キーワード：小胞輸送 受容体 小胞体 細胞膜

1. 研究開始当初の背景

私共は20年間にわたってWntシグナルによる細胞応答制御とその異常による発がんの分子機構の研究を行ってきた。Wntシグナルは胎生期の器官形成や成体の恒常性維持等に重要な機能を果たし、Wntシグナル構成分子の異常が発癌や骨疾患等と深く関連する。例えば、Wnt1とWnt5aがそれぞれ非小細胞肺癌と胃癌症例に過剰発現し、両者が予後不良因子であることが報告されている。一方、分泌タンパク質のDickkopf-1(DKK1)はWntシグナルを抑制することにより、胎生期の形態形成を適正化する細胞増殖制御因子である。私共はDKK1がWnt受容体の一種であるlow-density lipoprotein receptor-related protein 6(LRP6)に結合するとクラスリン依存性エンドサイトーシスを誘導した結果、細胞膜表面のLRP6を減少させ、Wntシグナル経路を抑制することを明らかにした。Wntシグナル経路の異常活性化が発がんに関連するため、DKK1は発がんに対して抑制的に作用することが示されてきたが、肺癌や食道がんにおけるDKK1の高発現が悪性化と正の相関を有することや抗DKK1抗体が肺癌細胞株の増殖を抑制することから、DKK1が細胞増殖を促進することも明らかになってきたが、いかにしてDKK1が細胞増殖や細胞のがん化を促進するか不明であり、DKK1を介する新規シグナル経路を解明することはWntシグナル研究領域において重要な課題であった。

私共が所属する研究室は細胞膜におけるDKK1結合タンパク質を検索し、Cytoskeleton-associated protein 4(CKAP4)を2016年に同定した。CKAP4はII型膜貫通タンパク質であり、主に小胞体に局在して、一部のCKAP4が細胞膜にも局在することが報告されていたが細胞増殖と細胞のがん化との関連は不明であった。DKK1刺激によりCKAP4がPI3キナーゼ(PI3K)に結合し、AKTの活性化を介して細胞増殖を促進した。また、免疫組織学的解析により、DKK1とCKAP4の両タンパク質の発現が膵がんや肺癌、食道がんの症例において高頻度に認められ、DKK1とCKAP4が共に発現している症例が予後不良と関連した。さらに、DKK1とCKAP4が共発現している細胞株において、私共が作製した抗CKAP4抗体がDKK1とCKAP4の結合を抑制することにより、がん細胞によるゼノグラフト腫瘍形成能を阻害した。したがって、DKK1が細胞膜に局在するCKAP4に結合することにより、細胞増殖を促進することが示唆された。また、膵がん細胞株においてCKAP4がエクソソームと呼ばれる細胞外分泌小胞体に輸送される一方で正常細胞株では輸送されないことを見出した。抗CKAP4モノクローナル抗体を用いたELISAによって膵癌がん患者血清中のエクソソームに局在するCKAP4を検出したところ、健常人と比べて高値となり、同一症例の術前と術後で比較すると術後に血清CKAP4が低値となった。これらの結果から、CKAP4がヒトがんにおいて新規の腫瘍マーカー、ならびに治療標的となることが示唆された。

上述した臨床応用的な研究成果に加えて、私共はDKK1受容体であるCKAP4およびLRP6はいずれもパルミチン酸化依存性に細胞膜上の界面活性剤不溶性の膜微小領域(detergent-resistant membranes micro domain: DRMマイクロドメイン、脂質ラフトを反映する)に局在することを見出した。DKK1によって脱パルミチン酸化酵素APT1依存性にCKAP4やLRP6が脱パルミチン酸化されることで両者が脂質ラフトから非脂質ラフトへ移行した。しかし、大部分のCKAP4が小胞体に存在するため、CKAP4の細胞膜への輸送経路や小胞体への停留、ならびにCKAP4を介するシグナル応答の分子機構の詳細はこれまで明らかにされていなかった。

2. 研究の目的

細胞増殖を促進するためにDKK1が作用する細胞膜受容体は、DKK1の発見以来15年以上にわたって不明であった。本研究において私共がこれまでに解析してきたDKK1-LRP6シグナル経路に加えて、新規のDKK1-CKAP4シグナル経路の細胞応答制御を解析することで、同一リガンドによる異なる受容体の活性制

御機構の類似点と相違点を明らかにして、細胞膜上のシグナル伝達機構の多様性の新たな展開を示すことを目的としている。

(1) CKAP4 の小胞体の停留機構と細胞膜への輸送機構の解明

新規 CKAP4 結合分子を同定し、CKAP4 の小胞体の停留機構と細胞膜への輸送機構を解明する。

(2) CKAP4 による細胞増殖制御機構の解明

新規 CKAP4 結合分子の作用機構を解析し、DKK1-CKAP4 経路による細胞増殖制御を解明する。

3. 研究の方法

(1) CKAP4 の小胞体への停留機構の解析

膵がん細胞株 S2-CP8 細胞や肺がん細胞株 A549 細胞を 15℃ で処理 (ERGIC からの輸送をブロック) あるいは 10℃ で処理 (ER からの輸送をブロック) した後の CKAP4 の局在を共焦点レーザー顕微鏡で観察した。細胞内小胞輸送の制御因子である COPI や COPII の構成因子をノックダウンし、CKAP4 の局在を観察し、CKAP4 の小胞体からゴルジ体、ゴルジ体から小胞体への輸送機構を解析した。

(2) CKAP4 の細胞膜輸送機構の解析

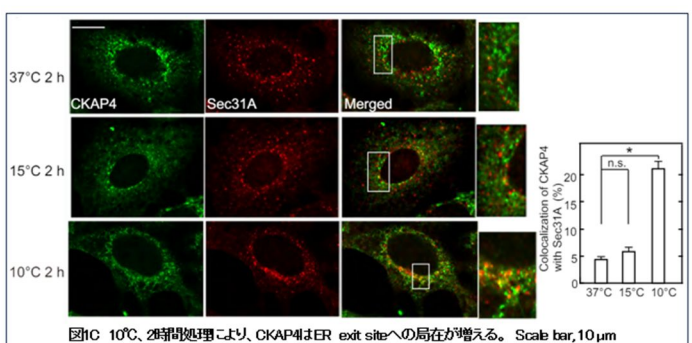
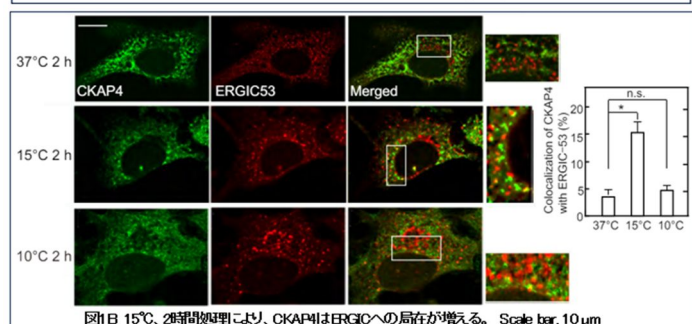
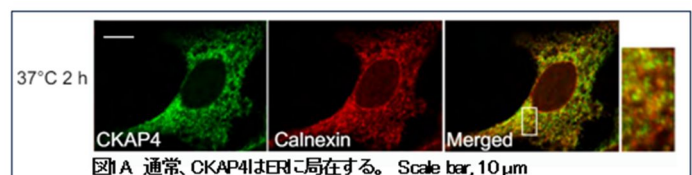
S2-CP8 細胞のトランスゴルジ膜画分と細胞膜画分から CKAP4 結合タンパク質を探索した。その結果、候補分子である Annexin A2 を同定し、CKAP4 の結合部位や Annexin A2 の発現抑制によって CKAP4 の細胞膜の局在に影響するかを調べることにより、CKAP4 細胞膜輸送における Annexin A2 の役割を解析した。

(3) CKAP4 の細胞増殖制御機構の解析

Annexin A2 による CKAP4 の細胞膜への輸送と DKK1 刺激による AKT 活性化や細胞増殖との関連を調べ、Annexin A2 と DKK1-CKAP4 シグナルによる細胞増殖制御機構を解析した。

4. 研究成果

CKAP4 は主に小胞体に局在するが一部の CKAP4 が細胞膜にも局在することが報告されていたが小胞体への停留する機構や細胞膜への輸送機構は不明であった。最初に、CKAP4 が小胞体 (ER) に停留する機構を解析した。膵がん細胞株 S2-CP8 細胞は主に ER に局在する (図 1A) が、S2-CP8 細胞を 15℃、2 時間処理すると ERGIC に局在する CKAP4 の割合が増加し、10℃、2 時間処理すると ER exit site に局在する割合が増加した (図 1BC)。COPII を構成するサブユニットの Sec23A と Sec23B をノックダウンすると細胞膜に局在する CKAP4 が減少し、37℃ 処理においても CKAP4 は ER exit site のマーカーである Sec16 と共局在した (図 2)。また、Sec23A と Sec23B をノックダウンすると CKAP4 の細胞膜へ



の輸送は抑制されるが、ゴルジ体から ER への細胞内輸送を制御する COPI を構成するサブユニットの COP や Rab6、ゴルジ体内における逆行輸送を制御する Rab33B をノックダウンしても細胞膜に局在する CKAP4 に影響しなかった (図 3A)。さらに、Rab6 をノックダウンしてもゴルジ体に局在する CKAP4 に影響しないが、COP をノックダウンするとゴルジ体に局在する割合が増加した (図 3B)。これらの結果から、ER から COPII を介してゴルジ体に輸送された CKAP4 はゴルジ体から COPI を介して ER に輸送され、ER に停留することが示唆された。続いて、CKAP4 の細胞膜への輸送制御を解析するため、膵がん細胞株においてトランスゴルジ膜画分と細胞膜画分の CKAP4 の結合分子を探索し、Annexin A2 を同定した (図 4)。様々な CKAP4 と Annexin A2 変異体を用いて、CKAP4 と Annexin A2 の結合部位を解析したところ、CKAP4 の細胞質領域が Annexin A2 の C 末端領域と直接結合することを見出した (図 5)。次に CKAP4 の細胞膜への輸送に Annexin A2 が関連するかを解析した。Annexin A2 をノックダウンすると細胞膜に局在する CKAP4 が減少し、その細胞に野生型 Annexin A2 を発現させると CKAP4 の細胞膜局在は回復したが、リン脂質結合部位を含む C 末端を欠失した Annexin A2 を発現させても CKAP4 の細胞膜局在は回復しなかった (図 6)。また、Annexin A2 結合部位を含む細胞質領域を欠失した CKAP4 変異体は細胞膜に局在しなかった。Annexin A2 をノックダウンするとトランスゴルジ体に局在する CKAP4 の割合が増強した。したがって、Annexin A2 は CKAP4 に結合することにより、CKAP4 の細胞膜への輸送が制御されることが示唆された。最後に、Annexin A2 によって CKAP4 が細胞膜へ輸送される生理的意義について解析した。DKK1 をノックアウトした S2-CP8 細胞に DKK1 刺激すると AKT が活性化されるが、Annexin A2 をノックダウンすると AKT のリン酸化が抑

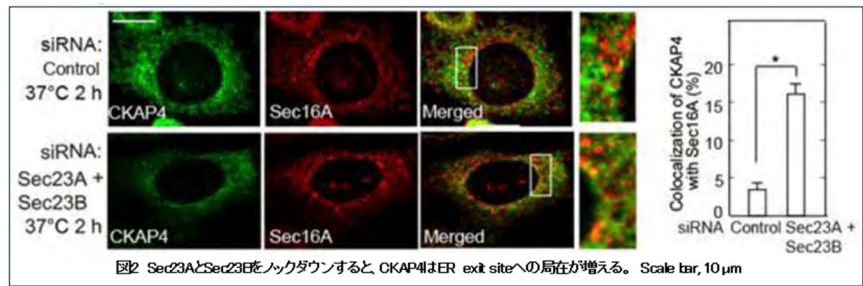


図2 Sec23AとSec23Bをノックダウンすると、CKAP4はER exit siteへの局在が増える。Scale bar, 10 μm

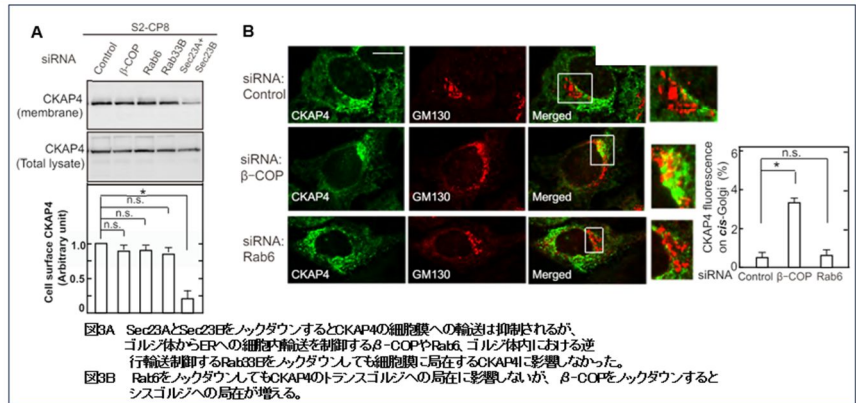


図3A Sec23AとSec23BをノックダウンするとCKAP4の細胞膜への輸送は抑制されるが、ゴルジ体からERへの細胞内輸送を制御するβ-COPやRab6、ゴルジ体内における逆行輸送制御するRab33Bをノックダウンしても細胞膜に局在するCKAP4に影響しなかった。Rab6をノックダウンしてもCKAP4のトランスゴルジ体への局在に影響しないが、β-COPをノックダウンするとトランスゴルジ体の局在が増える。

結果から、ER から COPII を介してゴルジ体に輸送された CKAP4 はゴルジ体から COPI を介して ER に輸送され、ER に停留することが示唆された。続いて、CKAP4 の細胞膜への輸送制御を解析するため、膵がん細胞株においてトランスゴルジ膜画分と細胞膜画分の CKAP4 の結合分子を探索し、Annexin A2 を同定した (図 4)。様々な CKAP4 と Annexin A2 変異体を用いて、CKAP4 と Annexin A2 の結合部位を解析したところ、CKAP4 の細胞質領域が Annexin A2 の C 末端領域と直接結合することを見出した (図 5)。次に CKAP4 の細胞膜への輸送に Annexin A2 が関連するかを解析した。Annexin A2 をノックダウンすると細胞膜に局在する CKAP4 が減少し、その細胞に野生型 Annexin A2 を発現させると CKAP4 の細胞膜局在は回復したが、リン脂質結合部位を含む C 末端を欠失した Annexin A2 を発現させても CKAP4 の細胞膜局在は回復しなかった (図 6)。また、Annexin A2 結合部位を含む細胞質領域を欠失した CKAP4 変異体は細胞膜に局在しなかった。Annexin A2 をノックダウンするとトランスゴルジ体に局在する CKAP4 の割合が増強した。したがって、Annexin A2 は CKAP4 に結合することにより、CKAP4 の細胞膜への輸送が制御されることが示唆された。最後に、Annexin A2 によって CKAP4 が細胞膜へ輸送される生理的意義について解析した。DKK1 をノックアウトした S2-CP8 細胞に DKK1 刺激すると AKT が活性化されるが、Annexin A2 をノックダウンすると AKT のリン酸化が抑

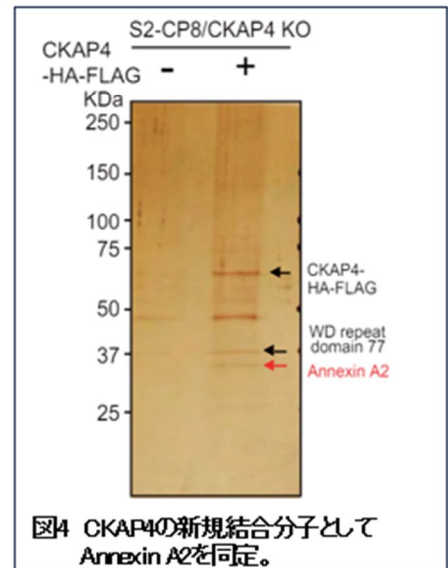


図4 CKAP4の新規結合分子として Annexin A2を同定。

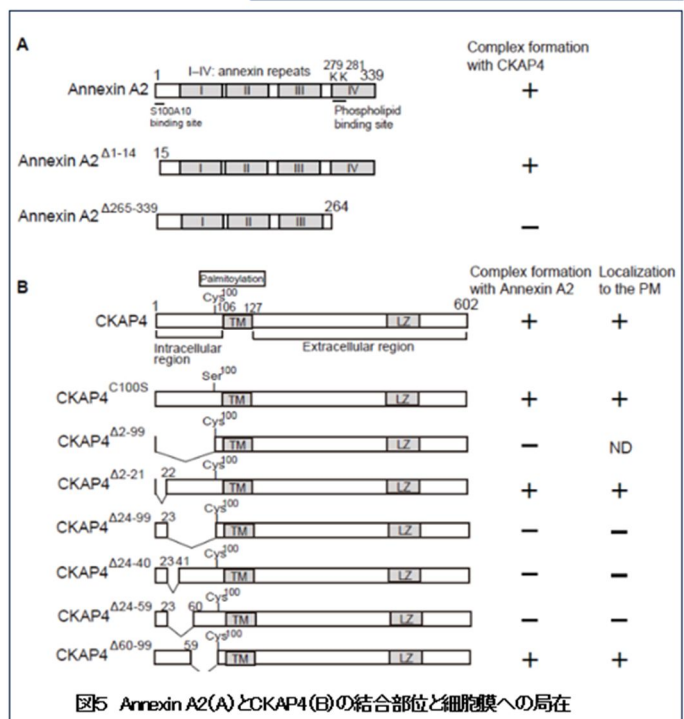


図5 Annexin A2(A)とCKAP4(B)の結合部位と細胞膜への局在

制され、細胞増殖は抑制された。また、肺がん細胞株 NCI-H292 細胞に Annexin A2 を恒常的に発現させると AKT の活性化が増強し、細胞増殖も増進した。これらの loss-of-function と gain-of-function の結果から、Annexin A2 によって CKAP4 が細胞膜へ輸送されることが DKK1 依存性の AKT の活性化と細胞増殖に必要であることが示唆された。

これまでの結果から、DKK1 と CKAP4 が発現する複数のヒトがんにおいて、CKAP4 は診断、治療の標的分子標的になる可能性が高くなっており、CKAP4 を細胞膜への輸送機構が解明されれば新たな治療法の開発につながる可能性があると考えられる。現在、これらの研究成果を論文として投稿中である。

研究分担者の佐田と共に食道扁平上皮がんと膵がんにおける DKK1 の過剰発現機構を明らかにするために、DKK1 の発現を促進する転写因子を探索した結果、FOXM1 を同定した。また、FOXM1 も DKK1-CKAP4 シグナルによって遺伝子発現が亢進することを見出した。これら

の結果から、DKK1 は CKAP4 を介して FOXM1 の発現を誘導することにより、さらに、DKK1 自身の発現を誘導し、細胞増殖能が亢進されることが示唆された。FOXM1 による DKK1 の転写活性化の解析において、私は DKK1 プロモーター領域において FOXM1 の転写活性化に必要な領域をリポーターアッセイによって明らかにした。これらの研究成果は *Oncogene*, Vol. 26, p4486-4502, 2021 に掲載された。また、DKK1 による CKAP4 のエンドサイトーシスとリサイクリングにおいて、CKAP4 のパルミチン酸化は関連しないことを明らかにし、これらの研究成果は *Translational Lung Cancer Research*, Vol. 12, p408-426, 2023 に掲載された。

本研究において、私は DKK1 受容体として機能する CKAP4 が発現された後、ER の停留機構と ER から細胞膜への輸送経路を明らかにし、DKK1-CKAP4 シグナルの活性制御の一端を明らかにした。

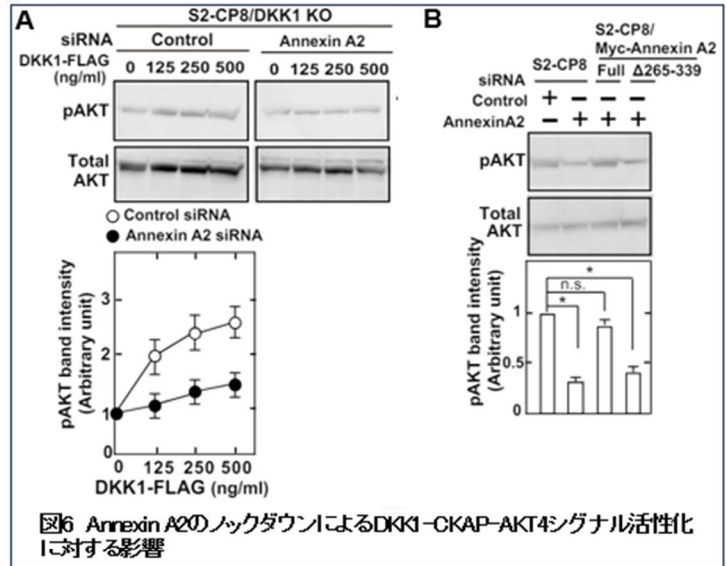


図6 Annexin A2のノックダウンによるDKK1-CKAP-AKT4シグナル活性化に対する影響

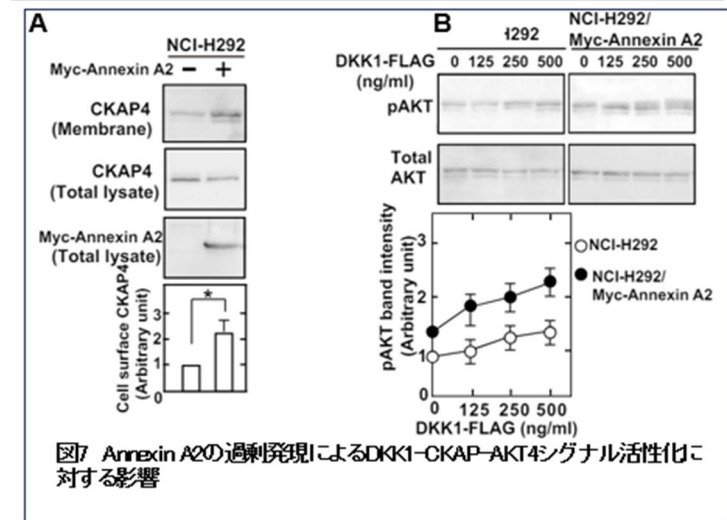


図7 Annexin A2の過剰発現によるDKK1-CKAP-AKT4シグナル活性化に対する影響

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Shinzawa Koei, Matsumoto Shinji, Sada Ryota, Harada Akikazu, Saitoh Kaori, Kato Keiko, Ikeda Satsuki, Hirayama Akiyoshi, Yokoi Kazunori, Tanemura Atsushi, Nimura Keisuke, Ikawa Masahito, Soga Tomoyoshi, Kikuchi Akira	4. 巻 42
2. 論文標題 GREB1 isoform 4 is specifically transcribed by MITF and required for melanoma proliferation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3142 ~ 3156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-023-02803-6	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 Iguchi Kosuke, Sada Ryota, Matsumoto Shinji, Kimura Hirokazu, Zen Yoh, Akita Masayuki, Gon Hidetoshi, Fukumoto Takumi, Kikuchi Akira	4. 巻 114
2. 論文標題 DKK1 CKAP4 signal axis promotes hepatocellular carcinoma aggressiveness	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2063 ~ 2077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15743	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 Nagoya Akihiro, Sada Ryota, Kimura Hirokazu, Yamamoto Hideki, Morishita Koichi, Miyoshi Eiji, Morii Eiichi, Shintani Yasushi, Kikuchi Akira	4. 巻 12
2. 論文標題 CKAP4 is a potential exosomal biomarker and therapeutic target for lung cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Translational Lung Cancer Research	6. 最初と最後の頁 408 ~ 426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tlcr-22-571	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 Kikuchi Akira, Matsumoto Shinji, Sada Ryota	4. 巻 125
2. 論文標題 Dickkopf signaling, beyond Wnt-mediated biology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Seminars in Cell & Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 55 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcdb.2021.11.003	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 Kimura Hirokazu, Sada Ryota, Takada Naoki, Harada Akikazu, Doki Yuichiro, Eguchi Hidetoshi, Yamamoto Hideki, Kikuchi Akira	4. 巻 40
2. 論文標題 The Dickkopf1 and FOXM1 positive feedback loop promotes tumor growth in pancreatic and esophageal cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 4486 ~ 4502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-01860-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 Harada Takeshi, Sada Ryota, Osugi Yoshito, Matsumoto Shinji, Matsuda Tomoki, Hayashi-Nishino Mitsuko, Nagai Takeharu, Harada Akihiro, Kikuchi Akira	4. 巻 133
2. 論文標題 Palmitoylated CKAP4 regulates mitochondrial functions through an interaction with VDAC2 at ER-mitochondria contact sites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs249045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.249045	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 -

[学会発表] 計9件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山本 英樹, 佐田 遼太, 菊池 章
2. 発表標題 DKK1受容体CKPA4の細胞内輸送制御の解析
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐田 遼太, 井口 浩輔, 松本 真司, 菊池 章
2. 発表標題 An analysis of DKK1-CKAP4 signal axis as a prognostic factor and potential therapeutic target of hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 Wnt研究会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 佐田 遼太, 井口 浩輔, 松本 真司, 菊池 章
2. 発表標題 An analysis of DKK1-CKAP4 signal axis as a prognostic factor and potential therapeutic target of hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本 英樹, 佐田 遼太, 菊池 章
2. 発表標題 新規DKK1受容体CKPA4の細胞内輸送制御
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐田 遼太, 木村 公一, 高田 直季, 山本 英樹, 菊池 章
2. 発表標題 The Dickkopf1 and FOXM1 positive feedback loop promotes tumor growth and associates with poor prognosis of pancreatic and esophageal cancer
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本 英樹, 佐田 遼太, 菊池 章
2. 発表標題 DKK1受容体CKAP4による細胞応答制御
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐田 遼太, 木村 公一, 高田 直季, 山本 英樹, 菊池 章
2. 発表標題 膵がん・食道扁平上皮がんにおけるDKK1とFOXO1のポジティブフィードバック発現制御を介した腫瘍増殖促進メカニズムの解析
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本 英樹, 佐田 遼太, 木村 公一, 菊池 章
2. 発表標題 Dynamic palmitoylation determines membrane microdomain localization of two DKK1 receptors CKAP4 and LRP6, and regulates DKK1 signaling
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐田 遼太, 木村 公一, 高田 直季, 菊池 章
2. 発表標題 Dickkopf1とFOXO1のポジティブフィードバックループは膵臓癌と食道癌の増殖と関連している
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 執筆者：81名、技術情報協会	4. 発行年 2022年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 530
3. 書名 疾患原因遺伝子・タンパク質の解析技術と創薬/診断技術への応用 第2章プロテオミクス解析による疾患原因の解明とその手法 4節 様々な疾患の原因となるWntタンパク質の立体構造解析と創薬応用	

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学大学院 医学系研究科 分子病態生化学 -生体システムとしてのシグナル伝達の分子基盤の成立-
<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/>

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	佐田 遼太 (Sada Ryota) (60869783)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教 (14401)	

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