

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09417

研究課題名（和文）排尿筋低活動に対するシトルリン/アルギニン投与による予防および治療効果の検討

研究課題名（英文）The effect of Arginine/Citrulline administration on detrusor underactivity

研究代表者

三井 貴彦（MITSUI, Takahiko）

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：90421966

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）：シトルリン・アルギニン（CitArg）によるNOを介した抗炎症作用などの効果で、低活動膀胱への進展の予防ができるのではないかと考え研究をすすめてきた。雄性ラットを用いて、コントロール群、慢性虚血群の検討では、膀胱内圧測定における頻尿と膀胱平滑筋組織の実験での収縮力の低下が示された。この結果は、過活動膀胱を示すのと同様に排尿筋低活動を示していることになる。慢性虚血にCitArg投与した群では、膀胱内圧測定における頻尿の改善が示された。一方、慢性虚血群にL-NAMEを投与する低活動膀胱モデル作成が確立できなかった。今後も低過活動膀胱の病態への新たな治療のアプローチを切り拓いていきたいと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会を迎えた本邦では、下部尿路症状(LUTS)患者に対する治療の必要性が高くなっている。特にLUTSの原因の一つである排尿筋低活動の病態は多岐にわたり、有効な治療法がないのが現状である。過活動膀胱は病態が慢性的な虚血が進展すると低活動膀胱に移行するという病態が想定されている。本研究の結果は、シトルリン・アルギニンの投与によって排尿状態の改善が明らかとなっており、現状では治療法が確立していない排尿筋低活動の新規治療法の可能性を示唆するものである。現状では、十分な検討はできなかったが、今後も研究を続けることで低過活動膀胱の病態への新たな治療のアプローチを切り拓いていけると考えている。

研究成果の概要（英文）：We have been conducting research under the assumption that the anti-inflammatory effects of citrulline-arginine (CitArg) mediated by NO may prevent the progression to underactive bladder. In a study of male rats in a control group and a chronic ischemia group, frequent urination was observed in cystometry and a decrease in the contractile force of bladder smooth muscle tissue was observed in experiments. These results indicate overactive bladder as well as detrusor underactivity. In the group administered CitArg to chronic ischemia, frequent urination was improved in cystometry. However, we were unable to establish an underactive bladder model by administering L-NAME to the chronic ischemia group. We hope to continue pioneering new approaches to the treatment of the pathology of underactive bladder.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：慢性虚血 シトルリン アルギニン 一酸化窒素 膀胱機能 過活動膀胱 低活動膀胱

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた本邦では、下部尿路症状(LUTS)患者に対する治療の必要性が高まっている。実際に 2023 年度に日本排尿機能学会で行った疫学調査では、20 歳以上の 8 割前後で何らかの LUTS を呈しており、加齢とともにその有病率は上昇していることが明らかとなった¹。また、過活動膀胱についても、20 歳以上では約 1300 万人の人が罹患しており、患者の生活の質に大きく影響を与えていた¹。一方、LUTS の原因の一つである排尿筋低活動の病態は多岐にわたり、有効な治療法がないのが現状である。

一方、近年、超高齢社会におけるアミノ酸に関する研究が数多く報告されている。その中で、尿素回路を構成し、一酸化窒素(NO)の合成酵素の器質であるシトルリン(Cit)とアルギニン(Arg)は、血管拡張作用を有し抗動脈硬化作用や細胞老化を防止する作用を有するなど、生活習慣病を改善する効果があることが報告されている。また、骨格筋への作用によるサルコペニアや心機能低下の予防と改善²、さらにミトコンドリア機能の改善³なども報告されている。一方、Cit、Arg を介して産生される NO(Cit-Arg 経路)は、cGMP を介して平滑筋弛緩作用を有し、膀胱頸部、前立腺、前立腺部尿道に作用して LUTS を改善することが知られている。実際に、我々の行った LUTS 患者のメタボロミクス解析でもアミノ酸プロファイルの異常やミトコンドリアの機能異常が LUTS 発症に関与していることが示唆された⁴⁻⁶。

このように排尿筋低活動の機序として膀胱排尿筋におけるミトコンドリア機能異常が関与している可能性が推測され、Cit-Arg 経路の活性化により膀胱排尿筋における NO を介したミトコンドリア機能の改善も期待されることから、Cit-Arg 経路の活性化は、排尿筋低活動の予防、さらに治療にも寄与できると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では下部尿路への血流障害を生じる総腸骨動脈の損傷(AI)と高コレステロール食によって作成された動脈硬化による排尿筋低活動モデルを用いて、Cit/Arg の投与により 排尿筋低活動の予防効果および治療効果があるのか、 排尿筋低活動に対する Cit/Arg の作用機序はどうなっているか、について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

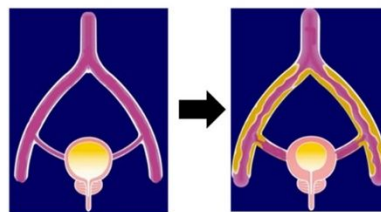
雄性ラットを用いて、下部尿路への血流障害を生じる総腸骨動脈の損傷(AI)と高コレステロール食によって作成された動脈硬化による排尿筋低活動モデルを作成した(図 1)⁷。

(1) AI モデル作成後 4 週間の段階で、膀胱等尺張力実験を行い、膀胱排尿筋の収縮力について評価を行った。

(2) Cit/Arg の効果を見るために、AI モデル作成後 8 週目において、コントロール群、AI モデル群、そして AI モデルに L-arginine and L-citrulline (2%) を投与した AI モデル+ Cit/Arg (AI-Cit/Arg 群) の 3 群において、膀胱内圧測定を行い、排尿機能について評価を行った。

このように、Cit/Arg の「予防効果」および「治療効果」について膀胱内圧測定、膀胱等尺張力実験による機能評価を行った。

Arterial balloon endothelial injury (AI)



膀胱慢性虚血モデル (腸骨動脈の動脈硬化)

Control

AI

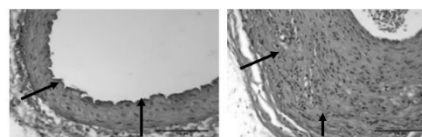
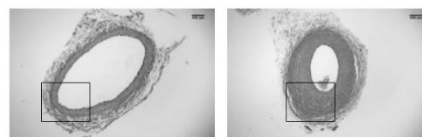


図 1 腸骨動脈の損傷(AI)モデル

4. 研究成果

(1) 膀胱等尺張力実験の結果

コントロール群と AI 群において膀胱等尺張力実験を行った。図 2 に示すように KCL、CCH による刺激、EFS、atEFS のいずれにおいても、コントロール群に比べて AI 群で膀胱排尿筋の収縮力が低下していることが示された。膀胱内圧測定では、排尿圧や残尿量の変化を認めない一方で、non-voiding contraction、排尿間隔の減少など過活動膀胱に一致した所見を認める。しかし、膀胱等尺張力実験による膀胱排尿筋の収縮力はすでに低下しており、排尿筋低活動の前段階を示していることが推察された。

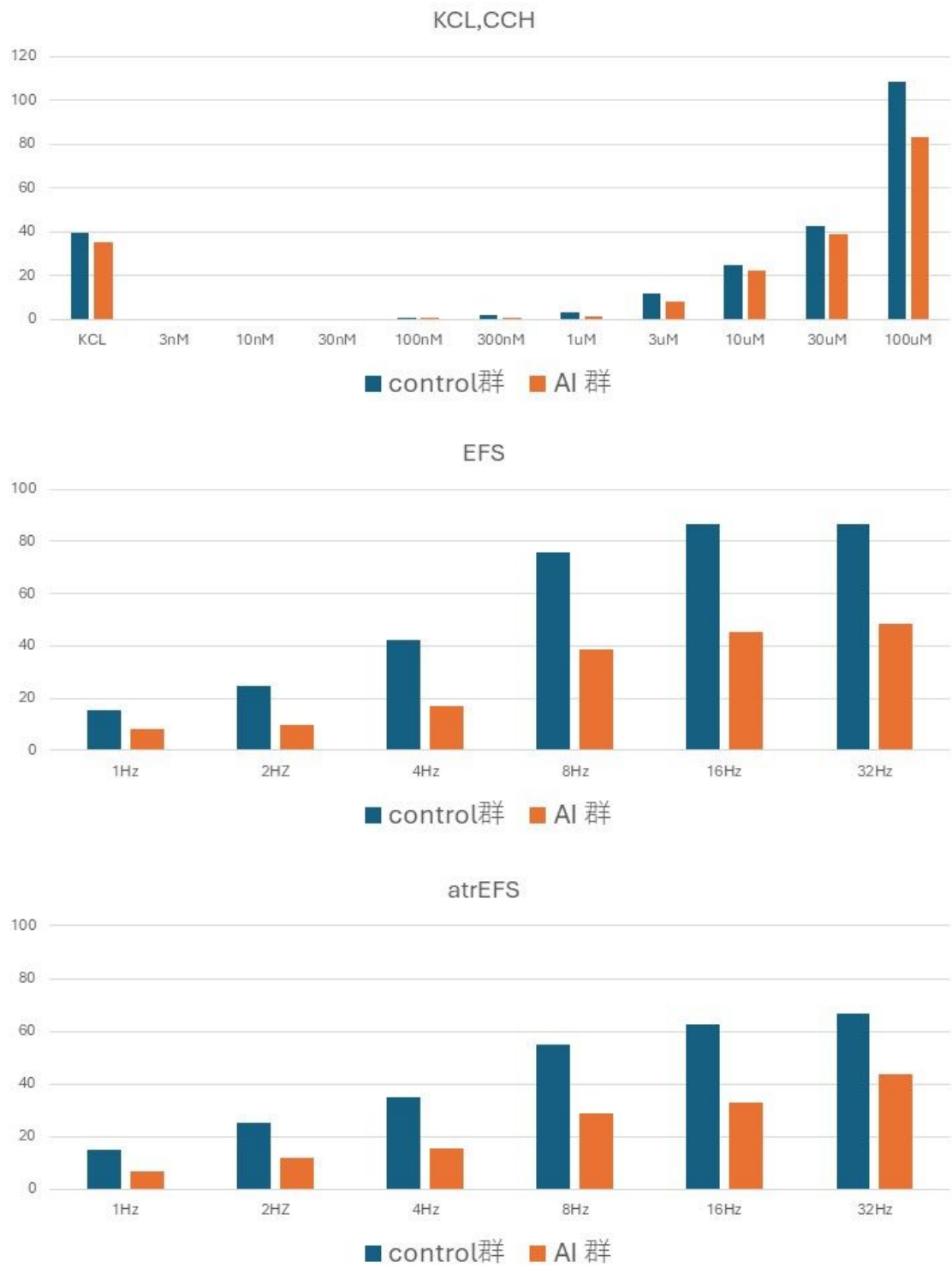


図2 膀胱等尺張力実験の結果

(2) 膀胱内圧測定の結果

AI 群の排尿間隔、膀胱容量、排尿量はコントロール群よりも有意に短かった ($p < 0.01$, 図3)。AI-Cit/Arg 群では、排尿間隔、膀胱容量、排尿量はAI 群よりも有意に長かった ($p < 0.05$, 図3) が、対照群よりも有意に短かった ($p < 0.05$, 図3)。3 群間で排尿後の残尿量、最大排尿圧、排尿閾値圧に差は認められなかった。いずれの群でも non-voiding contraction が認められた。AI 群の排尿間隔は有意に短縮したが、AI-Cit/Arg 群では正常化した。

今回の結果では、AI によって生じる排尿機能は、Cit/Arg によって正常化していた。本研究では、ラットで L-アルギニン、L-シトルリンの慢性摂取が慢性虚血によって引き起こされる膀胱機能を保護できることを実証している。このように、動脈閉塞性疾患は慢性骨盤虚血を引き起こし、排尿機能の異常をもたらしましたが、L-アルギニンとL-シトルリンの慢性経口投与によって、NO 増強メカニズムを介して排尿機能を改善していた。

図4 N-NAME投与後の膀胱内圧測定の結果

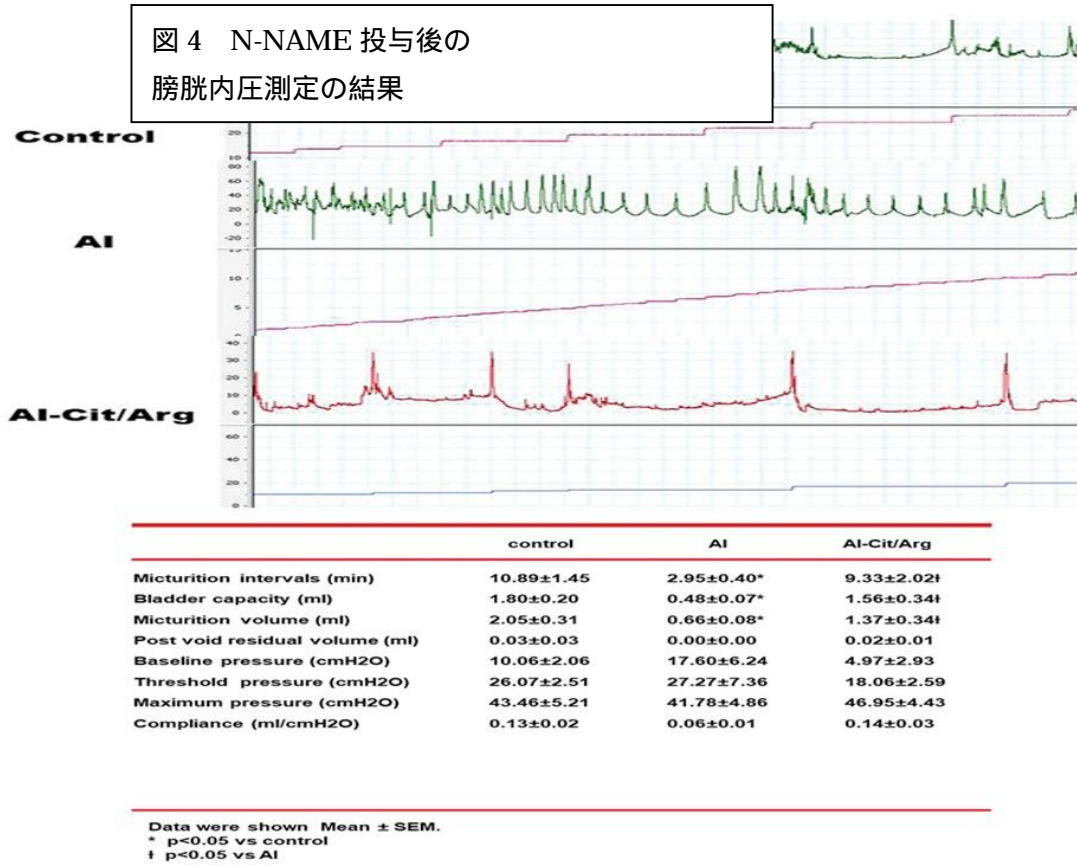


図3 膀胱内圧測定の結果

さらに、AI + L-NAME モデルに対する Cit/Arg 投与による効果についても検討した。Cit/Arg 投与により、膀胱コンプライアンスは、改善していたが、排尿間隔、膀胱容量については十分な改善が得られなかった（図4）。この結果を踏まえると、残尿量の増加を確認できておらず、低活動膀胱のモデルである AI 群に L-NAME を投与して虚血によるダメージを増加させたモデル作成が十分に確立することができていないと考えられた。

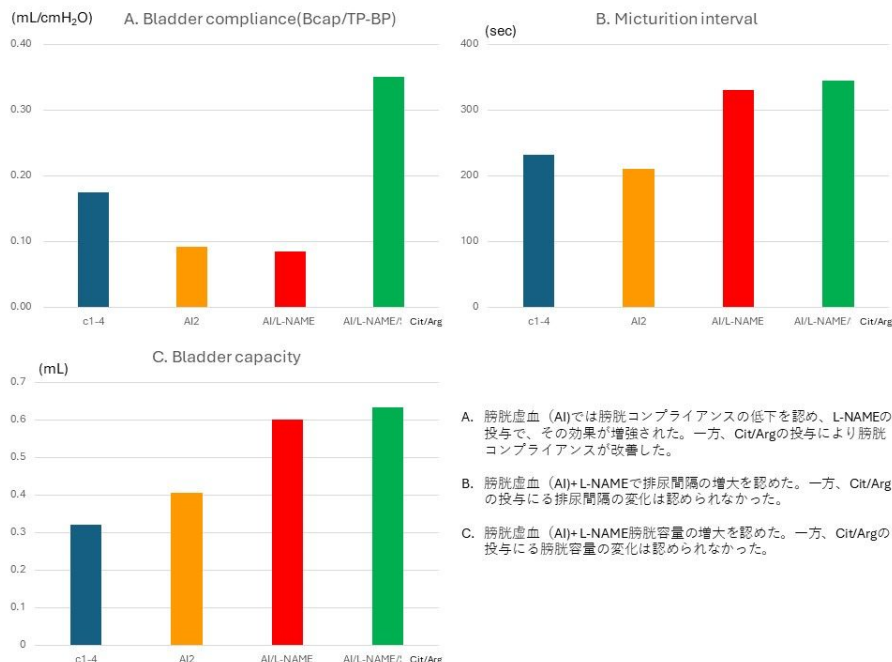


図4 L-NAME投与後の膀胱内圧測定の結果

今後の課題

低活動膀胱のモデルである AI 群に L-NAME を投与して虚血によるダメージを増加させたモデル作成が確立することができなかった。今後は同モデルの作成と、CitArg 投与による結果、膀胱組織、病態モデルの総腸骨動脈の切片、eNOS, nNOS, iNOS の免疫染色および PCR 定量検査の結果をみて、低過活動膀胱の病態への新たな治療のアプローチを切り拓いていきたいと考えている。

引用文献

1. Mitsui T, et al. Prevalence and impact on daily life of lower urinary tract symptoms in Japan: Results of the 2023 Japan Community Health Survey (JaCS 2023). *Int J Urol*. Mar 21 2024;doi:10.1111/iju.15454
2. Morley JE, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. Jul 2011;12(6):403-9.
3. Nisoli E, et al. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science*. Feb 7 2003;299(5608):896-9.
4. Mitsui T, et al. Metabolism of fatty acids and bile acids in plasma is associated with overactive bladder in males: potential biomarkers and targets for novel treatments in a metabolomics analysis. *Int Urol Nephrol*. Feb 2020;52(2):233-238.
5. Shimura H, et al. Metabolomic Analysis of Overactive Bladder in Male Patients: Identification of Potential Metabolite Biomarkers. *Urology*. Aug 2018;118:158-163.
6. Mitsui T, et al. Metabolomics Approach to Male Lower Urinary Tract Symptoms: Identification of Possible Biomarkers and Potential Targets for New Treatments. *J Urol*. May 2018;199(5):1312-1318.
7. Nomiya M, et al. Prophylactic effect of tadalafil on bladder function in a rat model of chronic bladder ischemia. *J Urol*. Feb 2013;189(2):754-61.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Ihara T, Shimura H, Tsuchiya S, Kanda M, Kira S, Sawada N, Takeda M, Mitsui T, Shigetomi E, Shinozaki Y, Koizumi S	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of fatty acid metabolites on nocturia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 3050
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-07096-5	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 Kaiho Y, Masuda H, Takei M, Hirayama T, Kitta T, Yokoyama M, Kawamorita N, Mitsui T, Nakagawa H, Iwamura M, Arai Y	4. 巻 29
2. 論文標題 Outcomes of artificial urinary sphincter implantation in patients with diabetes mellitus: A subgroup analysis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Urol	6. 最初と最後の頁 1498-1504
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.15025	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 Duong NX, Le M, Kondo T, Mitsui T	4. 巻 27
2. 論文標題 Heterogeneity of Hippo signaling activity in different histopathological subtypes of renal cell carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cellular and Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 66-75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jcmm.17632	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 Sekido N, Matsuoka M, Takahashi R, Sengoku A, Nomi M, Matsuyama F, Murata T, Kitta T, Mitsui T	4. 巻 9
2. 論文標題 Cross-sectional internet survey exploring symptomatic urinary tract infection by type of urinary catheter in persons with spinal cord lesion in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Spinal Cord Series and Cases	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41394-023-00559-5	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 Kitta T, Mitsui, T, Izumi N	4. 巻 12
2. 論文標題 Diagnosis and treatment of Japanese children with neurogenic bladder: Analysis of data from a national health insurance database	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12093191	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 Nakagomi H., Mitsui T, Shimura H, Ihara T, Kira S, Sawada N, Takeda M	4. 巻 22
2. 論文標題 Mirabegron for overactive bladder in frail patients 80 years or over (HOKUTO study)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Urology	6. 最初と最後の頁 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12894-022-00989-7.	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 Ihara T, Mitsui T, Shimura H, Tsuchiya S, Kanda M, Kira S, Nakagomi H, Sawada N, Kamiyama M, Shigetomi E, Shinozaki Y, Koizumi S, Takeda M	4. 巻 278
2. 論文標題 Different effects of GsMTx4 on nocturia associated with the circadian clock and Piezo1 expression in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sci	6. 最初と最後の頁 119555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2021.119555.	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 Mitsui T	4. 巻 28
2. 論文標題 The effects of the prenatal environment on cryptorchidism: a narrative review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Urol	6. 最初と最後の頁 882-889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14600.	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 Sekido N, Takahashi R, Matsuyama F, Tatsunori M, Matsuoka M, Sengoku A, Nomi M, Kitta T, Mitsui T	4. 巻 16
2. 論文標題 Factors associated with symptomatic urinary tract infection in persons performing clean intermittent catheterization with single-use catheters.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 LUTS	6. 最初と最後の頁 e12515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/luts.12515	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 Mochizuki T, Manita S, Shimura H, Kira S, Sawada N, Bito H, Sakimura K Augustine GJ, Mitsui T, Takeda M, Kitamura K	4. 巻 14
2. 論文標題 Optogenetic stimulation of neurons in the anterior cingulate cortex induces changes in intravesical bladder pressure and the micturition reflex.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-56806-8.	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 Mitsui T, Sekido N, Masumori N, Haga N, Omae K, Saito M, Kubota Y, Sakakibara R, Yoshida M, Takahashi S	4. 巻 -
2. 論文標題 Prevalence and impact on daily life of lower urinary tract symptoms in Japan: results of the 2023 Japan Community Health Survey (JaCS 2023).	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Int J Urol	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) 10.1111/iju.15454.	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 Iinuma K, Nishino Y, Matsuoka K, Ihara T, Makabe S, Tanji R, Harigane Y, Ishida K, Tamaki M, Yokoi S, Hoshino H, Yuhara K, Yamada T, Kubota Y, Miwa K, Kikuchi M, Kojima Y, Mitsui T, Koie T	4. 巻 13
2. 論文標題 The Prevalence and Predictive Factors of Nocturnal Polyuria in Japanese Patients with Nocturia: A Multicentral Retrospective Cohort Study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 18128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-45311-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 Ihara T, Shinozaki Y, Shigetomi E, Danjo Y, Tsuchiya S, Kanda M, Kamiyama M, Takeda M, Koizumi S, Mitsui T	4. 巻 3322023
2. 論文標題 G protein-coupled receptor 55 activated by palmitoylethanolamide is associated with the development of nocturia associated with circadian rhythm disorders.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Life Sci	6. 最初と最後の頁 122072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2023.122072.	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 Izumi N, Kitta T, Mitsui T	4. 巻 40
2. 論文標題 Importance of Regular Examination and Follow-up in Pediatric Patients with Neurogenic Bladder: 24-month Follow-up Study using a Japanese Health Insurance Database.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Adv Ther	6. 最初と最後の頁 5519-5535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12325-023-02692-x.	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17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Mitsui T
2. 発表標題 Current topics in overactive bladder
3. 学会等名 The 37th Korea-Japan Urological Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shimura H, Mitsui T, et al.
2. 発表標題 Therapeutic potential of cell-type selective optogenetics for a mouse model with urinary frequency.
3. 学会等名 ICS2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mochizuki T, Mitsui T, et al.
2. 発表標題 Importance of the ACC-PAG pathway in the micturition reflex
3. 学会等名 The 15th Pan-Pacific Continence Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shimura H, Mitsui T, et al.
2. 発表標題 Cine magnetic resonance imaging provides novel predictors of early recovery of continence after radical prostatectomy: Assessment of the dynamics of pelvic floor muscles
3. 学会等名 The 15th Pan-Pacific Continence Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 望月孝規、三井貴彦ら
2. 発表標題 前帯状皮質 (ACC) から派生する大脳排尿経路の探索
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 志村寛史、三井貴彦ら
2. 発表標題 頻尿モデルマウスへの 光遺伝学的治療の可能性
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiyama M, et al
2. 発表標題 Type 2 diabetes mellitus mice present an altered inhibitory control of the forebrain in voluntary voiding behavior and an enhanced sympathetic modulation in detrusor relaxation
3. 学会等名 ICS 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mitsui T, et al
2. 発表標題 Diagnosis and treatment in Japanese patients with pediatric neurogenic bladder: 12 months follow-up Data from health insurance database
3. 学会等名 ICS 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shumura H, et al
2. 発表標題 Two-photon calcium imaging uncovered individual micturition-related neural activities in the cerebral cortex
3. 学会等名 The 17th Pan-Pacific Continence Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 志村寛史ら
2. 発表標題 前帯状皮質と一時運動野における排尿関連の神経活動は、場所、細胞タイプ、投射経路によって役割が異なる Micturition-related neural activity in the anterior cingulate cortex and the primary motor cortex depends on the location, cell-type, and projection pathway
3. 学会等名 第110回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 志村寛史ら
2. 発表標題 排尿における大脳皮質の神経活動の解明～個々の神経の種類・機能・経路の固定～
3. 学会等名 第110回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 葛西義史ら
2. 発表標題 山梨大学における骨盤臓器脱に対する腹腔鏡下仙骨脛固定術とロボット支援下仙骨室固定術の臨床的比較 Comparison of perioperative outcome between laparoscopic and robotic sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse in University of Yamanashi Hospital
3. 学会等名 第110回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 志村寛史ら
2. 発表標題 小児の尿禁制獲得時期に関与する因子：縦断的コホート研究（エコチル調査より）
3. 学会等名 第32回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 芳山充晴ら
2. 発表標題 2型糖尿病マウスは覚醒下自発講堂における変化した前脳排尿制御と排尿筋弛緩における増強した交換神経性調節を呈する
3. 学会等名 第30回日本排尿機能学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 澤田智史ら
2. 発表標題 山梨大学における難治性過活動膀胱に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の成績
3. 学会等名 第30回日本排尿機能学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 望月孝規ら
2. 発表標題 山梨大学における排尿自立支援の現状について
3. 学会等名 第30回日本排尿機能学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 志村寛史ら
2. 発表標題 排尿における大脳皮質の神経活動の解明：個々の神経の種類・機能・経路の固定
3. 学会等名 第88回日本泌尿器科学会東部総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 難治性夜間頻尿・夜間多尿症バイオマーカー、これを用いた検査方法及び難治性夜間頻尿・夜間多尿症の予防剤又は改善剤のスクリーニング方法	発明者 吉良聡、井原達矢、 三井寛彦、武田正之、 中込宙史、橋本	権利者 国立大学法人 山梨大学
産業財産権の種類、番号 特許、第7031104号	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔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	澤田 智史 (Sawada Norifumi) (70402055)	山梨大学・大学院総合研究部・准教授 (13501)	
研究分担者	井原 達矢 (Ihara Tatsuya) (90622407)	山梨大学・大学院総合研究部・医学研究員 (13501)	

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