

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K12091

研究課題名(和文) マクロファージを活用した組織再生技術の創製

研究課題名(英文) Tissue regeneration based on modulation of macrophage phenotypes

研究代表者

戸井田 力 (Toita, Riki)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任研究員

研究者番号：40611554

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)：マクロファージは炎症の慢性化と組織修復とのスイッチング作用を有し、炎症の中心的な役割を担う。マクロファージはM1型とM2型に大別される。M1型は炎症を慢性化させ組織修復を遅延するが、M2型は組織修復を増強する。したがって、M1型からM2型にスイッチングできれば、組織修復効率の著しい向上が期待される。しかし、マクロファージの表現型を制御する有効な技術が無く未開拓な研究領域であった。本研究では、M1型からM2型へスイッチングするナノ材料を創製し、皮膚虚血再灌流モデルと骨傷害モデルにおいて、ナノ材料がM1型からM2型へのスイッチングするとともに、組織修復を促進できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マクロファージの表現型を活用し疾患治療や組織再生を促す戦略は、十分に研究が進んでいなかった。本研究では、ナノ粒子によりM1型からM2型にスイッチングする技術基盤を確立し、皮膚虚血再灌流モデル(褥瘡)および骨傷害モデルにおいても、ナノ粒子がマクロファージ表現型のスイッチング効果を示すとともに、それにより幹細胞や前駆細胞を含む周辺細胞に影響を与え、組織修復が促進できることを明らかにした。このナノ粒子によりマクロファージ表現型のスイッチング戦略は、将来的に再生治療や炎症性疾患治療への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Macrophages (Mφ) play a central role in restoring tissue homeostasis by controlling inflammation and tissue repair. They are broadly divided into M1 and M2 types. Following tissue injury, circulating monocytes are quickly recruited to the injury and differentiate into M1 type Mφ, which produce pro-inflammatory mediators and ROS to kill invading pathogens. These M1 Mφ then polarize into M2 Mφ, which mediate inflammation resolution and tissue repair by producing anti-inflammatory cytokines and growth factors. We demonstrate that nanoparticles-mediated M1-to-M2 polarization has beneficial effects on tissue repair. This is the first report of a simple, safe nanomedicine-induced M2-like Mφ polarization that promotes the tissue repair of subcutaneous tissue and bone in young and middle-aged mice, suggesting that dysfunctional macrophages are a potential clinical target for overcoming impaired tissue repair in elderly individuals.

研究分野：バイオマテリアル

キーワード：マクロファージ 組織修復 ナノメディシン 褥瘡 骨 チタン 老化 炎症

## 1. 研究開始当初の背景

再生医療の基本的な考え方は、損傷組織における幹細胞の増殖・分化に有利な環境を整備し、組織修復を促進することである。これまで、幹細胞の研究や、幹細胞の活性化のための足場材料（スキャフォールド）や成長因子の送達技術が中心に研究され、組織修復効率の向上に貢献している。一方、基礎生物研究により、組織修復と炎症の関連がより明瞭になった。炎症は組織修復に不可欠であるが、炎症反応が慢性化すると、組織の正常な修復は見込めない。これは炎症が幹細胞の増殖・分化に不利だからである。このため、損傷組織で必然的に惹起される炎症反応を無視して、内在性の幹細胞を活性化させても、必ずしも正常な組織修復は起こらない。また、近年、慢性炎症が老化の典型的な表現型であることが分かってきたが、老化と炎症と組織修復の関係については十分に研究が進んでいない。以上のように、炎症は組織再生の重要な因子であるにもかかわらず、炎症を十分に考慮した材料設計がされていなかった。

現行の再生治療研究は、足場材料および増殖因子の送達技術を高性能化し、組織修復効率を向上させるアプローチである。しかし、炎症と組織修復の関係が明瞭であるにもかかわらず、国内外において炎症学の知見を十分に活かした材料設計や評価の研究がされていない。マクロファージは炎症の慢性化と組織修復とのスイッチング作用を有し、炎症の中心的な役割を担う。マクロファージは炎症性の M1 型と抗炎症性の M2 型に大別される。M1 型は材料や細胞の移植直後にその周囲に速やかに蓄積し、炎症を慢性化し組織修復を減弱する。逆に、M2 型は幹細胞を活性化し組織修復を増強する。したがって、M1 型から M2 型にスイッチングできれば、幹細胞の増殖・分化に有利な環境が提供され、組織修復効率の著しい向上が期待される。しかし、マクロファージの表現型を制御する有効な技術が無く未開拓な研究領域であった。

我々や国内外の他グループで、材料の表面化学や微細構造による M2 型の誘導が試行されている。しかし、このアプローチは *in vitro* では有効であったが、*in vivo* の成果は極めて限定的であった。そこで、別のアプローチとして、薬剤徐放によるマクロファージ制御技術を着想した。IL-4 や PPAR $\gamma$  アゴニストは M2 型誘導に有効な薬剤であるが、再生治療への応用例は限定的である。また、組織線維化や膀胱がん発生などの副作用があり再生治療への臨床応用は難しい。アイデアの実現には、副作用が無く有効な薬剤の開発が必要であった。一方、申請者はホスファチジルセリン (PS) リポソームが *in vivo* で M1 型から M2 型へのスイッチングが可能であることを見出した。さらに、PS はサプリメントとして市販されており、臨床的に副作用は無いと結論され、生体安全性が担保されている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、炎症反応の制御による再生治療技術を開発することである。すなわち、生体炎症を慢性化する M1 型を組織修復性の M2 型に機能変換し、M2 型の数や比率を高め、損傷組織の炎症環境を組織修復環境に変換するというアイデアである。しかし、有効で副作用の無い薬剤が無かった。そこで、申請者は生体内において M1 型がアポトーシス細胞の提示する PS を認識して、M2 型に変換されることに着目した。ホスファチジルセリン (PS) リポソームがアポトーシス細胞と同様に *in vivo* で M1 型から M2 型に機能変換できることを見出した (Toita et al., Biomaterials, 2016)。本研究では、超高齢社会において、患者数が増えている褥瘡 (床ずれ) 治療と骨再生治療を標的とし、PS リポソームによる M1 型から M2 型へのスイッチングが組織修復に与える影響を中心に研究を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) PS リポソームの調製とチタン上への積層

定法に従い、PS とホスファチジルコリン (PC) から構成されるリポソームを調製した。粒子径を制御する場合は、ポリカーボネート膜を通過させ、70~370 nm のリポソームを得た。得られたリポソームは -50~-70 mV の負のゼータ電位を示した。架橋 PS リポソームの詳細は特許出願予定のため詳細は示さない。チタン上への架橋 PS リポソームの積層は交互浸漬法により行った。

### (2) 細胞実験

マウス骨髄由来マクロファージ (BMDM)、マウスマクロファージ細胞株 (RAW-264.7)、ヒト単球 (THP-1) を用いて実験を行った。BMDM は若齢マウス (2 か月齢) 及び高齢マウス (12 か月齢) より採取し、老化と炎症の関連について評価した。THP-1 は 12-O-テトラデカイルホルボール 13-アセテート (PMA) 刺激によりマクロファージに分化させ実験に使用した。食食実験では、蛍光脂質を含むリポソームを調製し、蛍光強度より食食量を評価した。M1 型マクロファージは、リポ多糖 (LPS) あるいは LPS とインターフェロン  $\gamma$  (LPS/IFN- $\gamma$ ) 刺激により

調製した。各種サイトカイン産生量は ELISA により評価した。M1 型マーカーである誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) により産生される一酸化窒素 (NO) 産生量はグリース・ロミン重硝酸試薬を用い、培地中の亜硝酸イオン濃度から見積もった。M2 型マーカーであるアルギナーゼは、Arginase Assay Kit を用いて行った。

### (3) マウス皮膚虚血再灌流モデル (褥瘡) を用いた評価

マウスの背部皮下組織に褥瘡を発症させ評価に用いた。半日間の虚血 (背部皮下組織を磁石で挟む)、半日間の再灌流 (磁石を外す) を 1 サイクルとし、計 3 サイクル虚血再灌流を行った。最終の再灌流から 24 時間後に PS リポソームを投与し、褥瘡サイズの経時変化、皮膚再生の詳細、及びマクロファージ表現型の評価を行った。

### (4) ラット骨欠損モデルを用いた評価

ラットの大腿骨頭に  $\Phi 1.5$  mm の骨欠損を作製し、丸棒チタンを埋植し骨再生の詳細、マクロファージ表現型、骨芽細胞、破骨細胞の評価を行った。

## 4. 研究成果

### (1) PSL とマクロファージのユニークな相互作用

PSL のサイズが M $\Phi$  との相互作用や抗炎症効果に影響を与えるか実験した。骨髓由来マクロファージに対して蛍光修飾 PSL を添加し貪食量を評価したところ、370 nm (以下、PSL-370) が 70 nm (以下、PSL-70) の 15 倍程度大きい貪食量を示した。貪食量の経時変化を 1~24 時間で評価したところ、PSL-370 では経時的に貪食量が増加したのに対して、PSL-70 は 1~24 時間で増減が認められないという興味深い結果が認められ、サイズにより取り込み経路や認識受容体の違いがあると考えられた。次に、そもそも PSL-70 が細胞内に取り込まれているのか評価するため、エネルギー依存性エンドサイトーシスが阻害される 4°C 環境下と通常の 37°C 環境下で貪食実験を行った。PSL-370 の貪食量は、37°C と比較して 4°C で著しい減少が認められた。しかしながら、PSL-70 では、両温度間で貪食量に変化が認められなかった。この結果は、PSL-370 はエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれるのに対して、PSL-70 は細胞内に取り込まれず細胞膜に長期的に結合していることを示唆している。これまでに幾種の PS 受容体が報告されており、多くの PS 受容体では PS (あるいは PSL) と PS 受容体の結合により、抗炎症シグナルと貪食シグナルが刺激される。一方、CD300a 受容体はユニークな PS 受容体であり、抗炎症シグナルは活性化されるが、貪食シグナルは阻害される。抗 CD300a 抗体で CD300a をブロックして同様の貪食実験を行ったところ、予想通り PSL-70 の貪食量 (あるいは細胞膜結合量) が有意に減少したが、PSL-370 の貪食量は変化しなかった。すなわち、PSL-70 は CD300a 受容体に結合することで、細胞膜に長期間局在するユニークな性質を有することが明らかになった。PSL-370 と比較して、PSL-70 は CD300a 受容体に長期間結合するため、抗炎症シグナルがより長期間発揮されることが考えられた。炎症型 M $\Phi$  に両 PSL を添加し炎症性サイトカイン産生量を比較したところ、予想通り PSL-70 が優れた抗炎症作用を示すことが明らかになった。

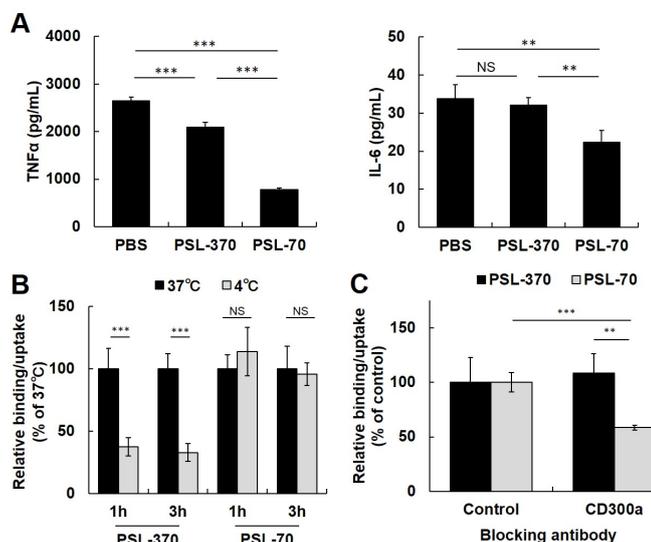


図 1. (A) LPS/IFN $\gamma$  刺激マクロファージのサイトカイン産生量. (B) PSL の貪食. (C) CD300a 受容体が貪食に与える影響 (CD300a 阻害実験) .

### (2) PSL のマウス皮膚虚血再灌流モデル (褥瘡) に対する治療効果

LPS 刺激あるいは LPS/IFN $\gamma$  で BMDMs を刺激し、炎症性サイトカイン (TNF $\alpha$ , IL-6) 及び NO 産生量を評価したところ、若齢 BMDMs と比較して高齢 BMDMs で高い産生量が認められた。このことは、加齢により BMDMs の炎症が悪性化することを示唆している。また、マウス褥瘡モデルにおいて、高齢マウスで初期褥瘡サイズの増大が認められるとともに、皮膚修復の遅延が認められた。加齢による炎症の慢性化が創傷に浸潤した細胞に悪影響を与え、組織修復の遅延に関与している可能性がある。

褥瘡モデルマウスに対して、PSL を投与したところ、若齢及び高齢マウスともに初期の褥瘡サイズを減少し、皮膚修復の促進も認められた。創傷に浸潤したマクロファージ (F4/80 陽性細胞) の数は健常マウスと比較して約 2.5 倍に増加した。若齢マウスと高齢マウスでマクロファージ浸潤数は同レベルであった。M1 型マクロファージ (F4/80<sup>-</sup>-iNOS<sup>+</sup>細胞) 及び M2 型マクロファージ (F4/80<sup>+</sup>-Arg-1<sup>+</sup>細胞) を免疫染色で評価したところ、創傷部では M1 型が優勢であった。しかし、PSL 投与により、M1 型が半減するとともに M2 型が 2 倍増加し、M2 型が優勢となった。このことは、PSL が *in vivo* で M1 型から M2 型にスイッチングする機能を有することを示している。さらに、PSL 投与群では、早期に細胞外マトリックスの産生を認め、肉芽組織の形成が早かった。このことは、細胞外マトリックスを産生することで組織修復に関与する活性化線維芽細胞 ( $\alpha$ -SMA 陽性細胞) の数や新生血管数の増加と一致した。以上の結果は、PSL は創傷部のマクロファージ表現型を M1 型から M2 型にスイッチングすることで、早期に炎症収束し、線維芽細胞、血管内皮細胞、上皮細胞などの周囲細胞の早期の活性化を実現することで、褥瘡発症の抑制や皮膚組織の修復に有効であることを示している。

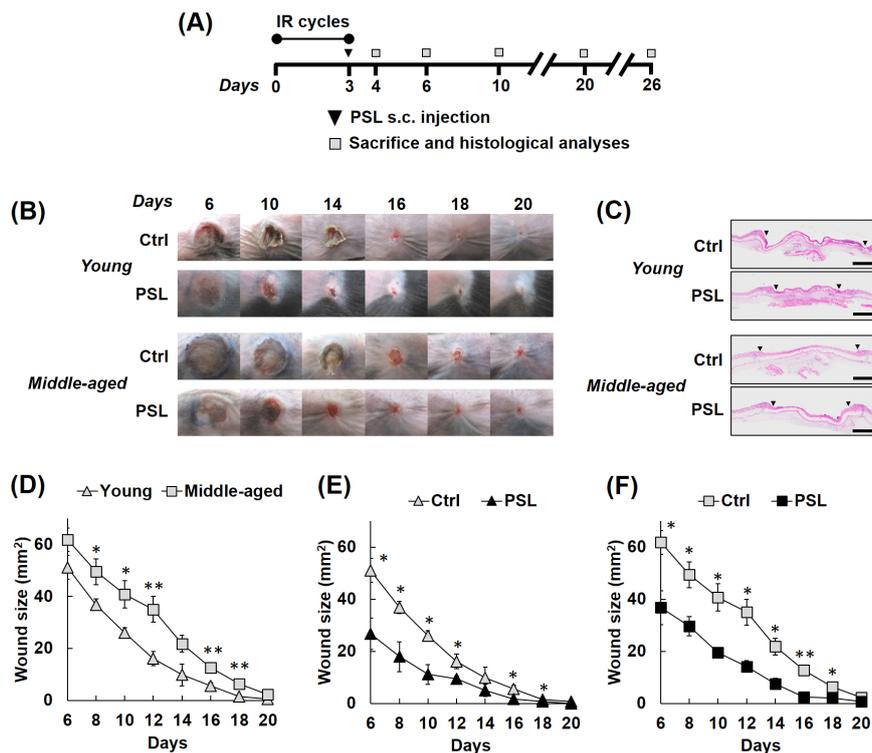


図 2. (A) 実験スケジュール. IR: 虚血再灌流. (B) 褥瘡サイズの経時変化. (C) Day 6 における褥瘡組織切片の H&E 染色像. スケールバー: 2 mm. ▼: 創傷の端. (D) 若齢マウスおよび高齢マウスの褥瘡サイズの経時変化. 高齢マウスではより大きな褥瘡が認められ、修復の遅延が認められる. (E) 若齢マウス及び (F) 高齢マウスにおける PSL 投与後の褥瘡サイズの経時変化.

### (3) PSL 修飾チタンのラット骨修復に対する効果

先述のとおり、軟組織においては、PSL による M1 型-M2 型スイッチングの有効性が明らかとなった。このアイデアが硬組織についても有効か否か、ラット骨傷害モデルを用いて検証した。PSL 修飾チタンあるいは非修飾チタンをラット大腿骨髄腔に埋植し骨修復を評価した。PSL 修飾チタンでは、非修飾チタンと比較して、およそ 2 倍の新生骨形成が認められた。PSL 修飾チタンの周囲では、予想通り M1 型マクロファージ (iNOS 陽性細胞) の減少と M2 型マクロファージ (Arg-1 陽性細胞) の増加が認められた。さらに、PSL 修飾チタン埋植群では、骨を形成する骨芽細胞 (オステオカルシン陽性細胞) の数が増加し、骨を吸収する破骨細胞 (TRAP 陽性多核細胞) の数が減少した。すなわち、PSL による M1 型-M2 型スイッチングは、骨代謝に関連する細胞に影響を与え、骨修復に有効な微小環境を作り得ることが明らかとなった。

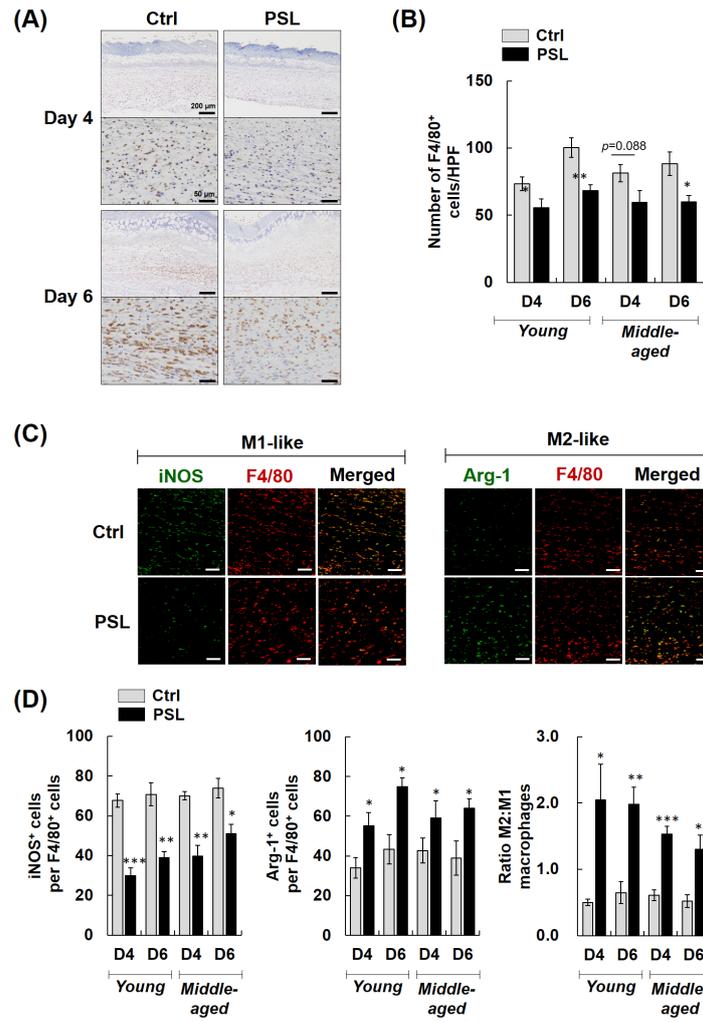


図 3. (A) F4/80 免疫染色画像. (B) 創部における F4/80 細胞の数. (C) M1 型及び M2 型マクロファージの免疫染色画像. スケールバー: 100  $\mu$ m. (D) M1 型及び M2 型マクロファージの数と比率.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Toita Riki, Shimizu Eiko, Murata Masaharu, Kang Jeong-Hun	4. 巻 330
2. 論文標題 Protective and healing effects of apoptotic mimic-induced M2-like macrophage polarization on pressure ulcers in young and middle-aged mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 705 ~ 714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2020.12.052	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 Toita Riki, Shimizu Eiko, Kang Jeong-Hun	4. 巻 56
2. 論文標題 Unique cellular interaction of macrophage-targeted liposomes potentiates anti-inflammatory activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 8253 ~ 8256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cc03320k	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 Asai Daisuke, Kawano Takahito, Murata Masaharu, Nakashima Hideki, Toita Riki, Kang Jeong-Hun	4. 巻 69
2. 論文標題 Effect of Fetal Bovine Serum Concentration on Lysophosphatidylcholine-mediated Proliferation and Apoptosis of Human Aortic Smooth Muscle Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oleo Science	6. 最初と最後の頁 255 ~ 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5650/jos.ess19268	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 Sunarso, Tsuchiya Akira, Toita Riki, Tsuru Kanji, Ishikawa Kunio	4. 巻 21
2. 論文標題 Enhanced Osseointegration Capability of Poly(ether ether ketone) via Combined Phosphate and Calcium Surface-Functionalization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 198 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21010198	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 該当する

1. 著者名 Toita Riki, Asai Daisuke, Otani Kentaro, Kawano Takahito, Murata Masaharu, Kang Jeong Hun	4. 巻 54
2. 論文標題 Suppression of Lysophosphatidylcholine Induced Human Aortic Smooth Muscle Cell Calcification by Protein Kinase A Inhibition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lipids	6. 最初と最後の頁 465 ~ 470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lipd.12178	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 Asai Daisuke, Murata Masaharu, Toita Riki, Kawano Takahito, Nakashima Hideki, Kang Jeong-Hun	4. 巻 51
2. 論文標題 A high-affinity substrate for G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amino Acids	6. 最初と最後の頁 973 ~ 976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00726-019-02735-0	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 Sunarso, Toita Riki, Tsuru Kanji, Ishikawa Kunio	4. 巻 261
2. 論文標題 Ozone-gas-mediated surface hydrophilization enhances the cell responses to titanium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials Letters	6. 最初と最後の頁 127168 ~ 127168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matlet.2019.127168	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 該当する

1. 著者名 Toita Riki, Fujita Satoshi, Kang Jeong-Hun	4. 巻 67
2. 論文標題 Macrophage Uptake Behavior and Anti-inflammatory Response of Bovine Brain- or Soybean-derived Phosphatidylserine Liposomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Oleo Science	6. 最初と最後の頁 1131 ~ 1135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5650/jos.ess18097	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 Toita Riki, Otani Kentaro, Kawano Takahito, Fujita Satoshi, Murata Masaharu, Kang Jeong-Hun	4. 巻 209
2. 論文標題 Protein kinase A (PKA) inhibition reduces human aortic smooth muscle cell calcification stimulated by inflammatory response and inorganic phosphate	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 466 ~ 471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2018.08.051	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 Fukuda Naoyuki, Kanazawa Masayuki, Tsuru Kanji, Tsuchiya Akira, Sunarso, Toita Riki, Mori Yoshihide, Nakashima Yasuharu, Ishikawa Kunio	4. 巻 8
2. 論文標題 Synergistic effect of surface phosphorylation and micro-roughness on enhanced osseointegration ability of poly(ether ether ketone) in the rabbit tibia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35313-7	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 Fukuda Naoyuki, Tsuchiya Akira, Sunarso, Toita Riki, Tsuru Kanji, Mori Yoshihide, Ishikawa Kunio	4. 巻 173
2. 論文標題 Surface plasma treatment and phosphorylation enhance the biological performance of poly(ether ether ketone)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	6. 最初と最後の頁 36 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.colsurfb.2018.09.032	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4件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 戸井田 力、姜 貞勲
2. 発表標題 マクロファーger表現型に着目した褥瘡治療
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 姜 貞勲、戸井田 力
2. 発表標題 炎症性細胞の機能変換能を有するナノ分子による心筋炎の治療
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土谷享、戸井田力、都留寛治、石川邦夫
2. 発表標題 ポリエーテルエーテルケトンへの骨伝導性の付与
3. 学会等名 第 72 回日本歯科理工学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 戸井田力
2. 発表標題 免疫細胞を活用するバイオマテリアル
3. 学会等名 第29回九州地区若手ケミカルエンジニア討論会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 インプラント材、及びインプラント材の製造方法	発明者 戸井田力、笠原真二 郎、廣部由紀	権利者 国立研究開発法 人産業技術総合 研究所、日本特
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-207430	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

国立研究開発法人産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門 研究成果  
<https://unit.aist.go.jp/bmd/result/announcement.html>

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	姜 貞勲  (KANG Jeong-Hun)  (50423512)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長    (84404)	

	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
研究協力者	土谷 享  (TSUCHIYA Akira)  (90722710)	九州大学・歯学研究科(研究院)・助教    (17102)	
研究協力者	福田 直志  (FUKUDA Naoyuki)  (10804156)	徳島大学・医歯薬学研究部・助教    (16101)	

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		
インドネシア	Universitas Indonesia		