

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09934

研究課題名(和文) 潜伏感染ウイルスが関与するリンパ系腫瘍の発症と進展におけるHLAの意義の解明

研究課題名(英文) The relevance of human leukocyte antigen in the development and progression of latently infected virus-associated lymphoid malignancies.

研究代表者

森島 聡子 (Morishima, Satoko)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40463195

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：潜伏感染ウイルスが関与するリンパ系腫瘍の発症や病状進展にHLAが関連する可能性を探ることを目的とし、HTLV-1ウイルスが関連するATLに焦点を当ててHLA遺伝子全領域の解析を実施した。ATLの急性型ではloss of heterozygosityやnon-silent variantsを高頻度に認めたと、慢性型では認めなかった。フローサイトメトリーによる解析ではHLAの遺伝子異常を認めた症例では細胞表面上のHLA class Iの発現低下をみとめたことから蛋白レベルでの発現が減少している可能性が示唆された。HLAの遺伝子異常はATLの病状進展と関連している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Long-range法を用いることでATL細胞に生じるHLA遺伝子異常の特徴を明らかにすることができた。従来のHLAタイピング法では検出されないイントロンや多型に富むエクソン以外にも遺伝子異常を認め、がん細胞に生じるHLA遺伝子異常を正確に検出するためにはlong-range法を用いることが重要であることを示した。

ATLの急性型ではHLAの遺伝子異常を獲得しやすい可能性があり、ATLに対して同種移植やワクチン療法などを実施する際に、本解析によって得られる結果は治療効果を予測する上で重要な情報となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Human leukocyte antigen (HLA) plays a critical role in the immune response, and reduced expression of HLA is associated with poor prognosis in various types of cancers. We explored the relevance of HLA in the pathogenesis and progression of adult T-cell leukemia lymphoma (ATL). Using a next-generation sequencing (NGS)-based high-resolution HLA DNA typing method, which successfully covers the entire region of HLA genes, we analyzed eight classical HLA loci in 25 pairs of ATL and non-ATL cells from the same patients. Multiple HLA gene alterations were concurrently observed in ATL cells within the same patients, possibly reducing cell-surface expression of HLA class I molecules. In contrast, no HLA alterations were detected in five patients with chronic-type ATL. HLA alterations were associated with aggressive phenotypes, raising a possibility that ATL cells can develop immune escape mechanisms through a variety of acquired alterations in HLA genes.

研究分野：血液内科

キーワード：HLA 潜伏感染ウイルス リンパ系腫瘍 成人T細胞白血病リンパ腫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 潜伏感染ウイルスが関与するリンパ系腫瘍

リンパ系腫瘍の発症に関与する主な潜伏感染ウイルスに Epstein-Barr virus (EBV) と human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) の二つが挙げられる。沖縄県は HTLV-I キャリアが多く存在する地域であることから、リンパ系腫瘍全体の中で成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) の占める割合は高く、また EBV が関連する節外性 NK/T リンパ腫が占める割合も他の地域に比べて高いことが報告されている [引用文献]。また、ホジキンリンパ腫や DLBCL においても EBV 陽性率が高いことが報告されており、沖縄県は地理的及び民族的な背景が日本本土と異なることを反映して、潜伏感染ウイルスが関与したリンパ系腫瘍のリスクが高くなっている可能性がある。

(2) Human leukocyte antigen (HLA) と疾患感受性

HLA は T 細胞を介した抗原特異的免疫反応において重要な役割を担い、様々な疾患感受性との関連が報告されている。同種造血幹細胞移植においても特定の HLA が急性 GVHD の発症に関与する可能性も示されている [引用文献]。EBV、HTLV-I とともに健常人キャリアの一部から長い潜伏期間を経てリンパ系腫瘍を発症する。腫瘍へ進展する要因に、宿主の HLA が関与するのかが全く解明されていない。沖縄県が日本本土と比較して潜伏感染ウイルスが関与するリンパ系腫瘍の割合が高い理由として、HLA を含めた免疫遺伝学的背景因子の違いが要因となっている可能性が想定される。

(3) HLA 遺伝子の解析

従来、HLA 遺伝子の解析は、従来多型に富む特定のエクソンのみの情報に基づいて行われることが多く、イントロンや非翻訳領域の情報を得ることは困難であったが、次世代シーケンサーの普及によって、long-range 法による非コード領域も含めた HLA 遺伝子解析が可能となり、より詳細な情報に基づいた研究や臨床応用が期待されている。

2. 研究の目的

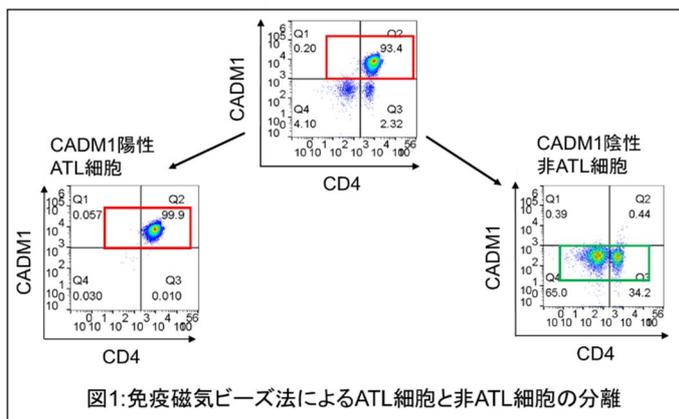
HLA は様々な疾患感受性との関連が報告されているが、潜伏感染ウイルスが関与するリンパ系腫瘍の発症や進展における HLA の意義は解明されていない。当地域独自で集積した患者検体と臨床データを統合したデータベースを構築し、次世代シーケンサーを用いて long-range 系 PCR 法による HLA 遺伝子解析を行う。従来、殆ど情報の無かった「患者の非コード領域を含む HLA 遺伝子全領域の多型・変異」を明らかにし、潜伏感染ウイルスの関与する腫瘍の発症や進展に関連する新規の遺伝子多型の同定と機序解明に結びつく知見を得る。

3. 研究の方法

(1) 沖縄県内のリンパ系腫瘍症例を前向きに登録して、治療前から継続的に臨床データの収集と組織や末梢血等の検体を保存した。病状の増悪や再発時の変化を捉えることができるように、治療終了後もデータ収集と検体保存を継続した。

(2) 本研究期間においては、ATL の検体に焦点を絞って解析を行った。腫瘍細胞に生じる変異と多型を区別するために、ATL 症例の末梢血より、免疫磁気ビーズ法により CADM1 陽性 (ATL 細胞) と陰性 (非 ATL 細胞) 細胞に分離し、各分画より DNA を抽出した (図 1)。HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1、-DPA1、-DPB1 遺伝子の塩基配列を、連携研究者である椎名らが開発した long-range 系 PCR 法を用いた super high resolution for single molecule-sequence-based typing (SS-SBT) [引用文献] で決定した。非 ATL 細胞の塩基配列データで HLA アレル型を同定し、各遺伝子座の塩基配列、リード数の両アレル比を ATL 細胞と非 ATL 細胞で比較して ATL 細胞に生じる体細胞変異と loss of heterozygosity (LOH) を検出した。

(3) フローサイトメトリーで HLA class I 分子の発現を解析し、HTLV-1 感染 CADM1+CD4+ T 細胞の非感染 CADM1-CD4+ T 細胞に対する mean fluorescence intensity (MFI) の比を算出した。HLA class I 分子の発現がゲノムの異常や病型によって違いがあるかを検討した。



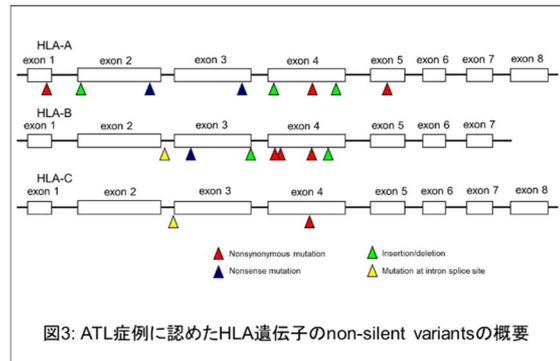
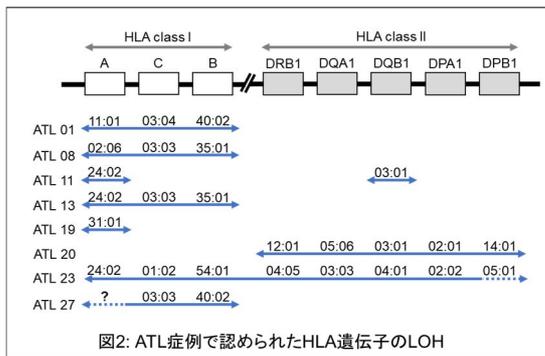
4. 研究成果

(1) リンパ系腫瘍症例の前向き登録システムの構築

検体保存と臨床データの取集を継続して実施した。構築したシステムで保存した急性型 ATL20 例と慢性型 ATL5 例の検体で HLA 遺伝子に生じる変異の解析を行った。

(2) ATL 症例の HLA 遺伝子解析

ATL の急性型 20 症例中 8 症例に LOH を認め、2 例は HLA-A、2 例は HLA-B-C、2 例は HLA-A-C-B、1 例は HLA-DRB1-DQA1-DQB1-DPA1-DPB1、1 例は HLA-A から -DQB1 のすべての遺伝子に LOH を認めた (図 2)。20 例中 8 例に 17 個の non-silent variants (NSVs) を認め、HLA-A に 8 個、HLA-B に 7 個、HLA-C に 2 個であった。NSVs の 88% (15/17) が exon 2-4 の間に生じていた (図 3)。HLA class II 遺伝子には、体細胞変異は認めなかった。

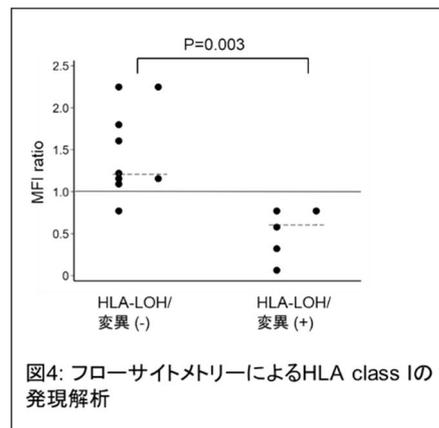


(3) フローサイトメトリーによる HLA class I 分子の発現

ゲノムの解析で HLA class I 遺伝子に異常を認めた症例の CADM1+ CD4+ T 細胞における HLA class I 分子の発現は、異常を認めない症例と比較して有意に低下していた (図 4)。

本研究では HLA の解析に long-range 法を用いることで ATL 細胞に生じる HLA 遺伝子異常の特徴を明らかにすることができた。従来の HLA タイピング法では検出されないイントロンや多型に富むエクソン以外にも遺伝子異常を認め、がん細胞に生じる HLA 遺伝子異常を正確に検出するためには long-range 法を用いることが重要である。

ATL 症例では急性型では HLA 遺伝子異常を認めやすく、病勢の進行に伴い HLA 遺伝子異常を獲得しやすくなる可能性が示唆された。



< 引用文献 >

- Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int.* 2008;58(3):174-182.
- Morishima S, Ogawa S, Matsubara A, et al. Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. *Blood.* 2010;115(23):4664-4670.
- Shiina T, Suzuki S, Ozaki Y, et al. Super high resolution for single molecule-sequence-based typing of classical HLA loci at the 8-digit level using next generation sequencers. *Tissue Antigens.* 2012;80(4):305-316.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Tamaki K, Morishima S, Suzuki S, Shigenari A, Nomura I, Yokota Y, Morichika K, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, Fukushima T, Shiina T, Masuzaki H.	4. 巻 35
2. 論文標題 Full-length HLA sequencing in adult T cell leukemia-lymphoma uncovers multiple gene alterations.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 2998-3001
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41375-021-01403-1.	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 Morishima S, Fukuda T, Doki N, Mori T, Onizuka M, Kawakita T, Kato C, Ozawa Y, Tanaka M, Kurokawa M, Kamimura T, Inoue M, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Morishima Y.	4. 巻 56
2. 論文標題 Individual HLAs influence immunological events in allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical sibling donors. Bone Marrow Transplant.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplant.	6. 最初と最後の頁 646-654
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41409-020-01070-3.	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 Yamamoto F, Suzuki S, Mizutani A, Shigenari A, Ito S, Kametani Y, Kato S, Fernandez-Vina M, Murata M, Morishima S, Morishima Y, Tanaka M, Kulski JK, Bahram S, Shiina T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Capturing Differential Allele-Level Expression and Genotypes of All Classical HLA Loci and Haplotypes by a New Capture RNA-Seq Method.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 941
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2020.00941	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 森島聡子	4. 巻 74
2. 論文標題 造血細胞移植を成功に導くHLA研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 456-461
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 Tomori S, Morishima S, Nishi Y, Nakachi S, Tamaki K, Morichika K, Tedokon I, Shimabukuro N, Hanashiro T, Kitamura S, Uchibori S, Miyagi R, Miyagi T, Karimata K, Ohama M, Yamanoha A, Tomoyose T, Karube K, Fukushima T, Masuzaki H.	4. 巻 55
2. 論文標題 Transplant-related complications are impediments to the success of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia patients in non-complete remission.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplant.	6. 最初と最後の頁 233-241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-019-0669-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 Morishima S	4. 巻 60
2. 論文標題 Implications of HLA in allogeneic stem cell transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rinsho Ketsueki.	6. 最初と最後の頁 1324-1330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.60.1324.	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 Hokama N, Shirakura T, Sunagawa S, Morishima S, Nakachi S, Nishi Y, Murayama Y, Matsui C, Hase N, Tamura M, Okamoto S, Shimabukuro M, Nakamura K, Masuzaki H.	4. 巻 37
2. 論文標題 A pilot assessment of xanthine oxidase activity in plasma from patients with hematological malignancies using a highly sensitive assay.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hematol Oncol.	6. 最初と最後の頁 527-530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2659.	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 Morichika K, Karube K, Kayo H, Uchino S, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, Morishima S, Ohshiro K, Nakazato I, Fukushima T, Masuzaki H.	4. 巻 110
2. 論文標題 Phosphorylated STAT3 expression predicts better prognosis in smoldering type of adult T-cell leukemia/lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2982-2991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14114.	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 Okuno Y, Murata T, Sato Y, Morishima S, Ogawa S, Kimura H, et al. (31人中27番目)	4. 巻 4
2. 論文標題 Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Microbiol.	6. 最初と最後の頁 404-413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41564-018-0334-0.	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 Suzuki S, Ranade S, Osaki K, Ito S, Shigenari A, Ohnuki Y, Oka A, Masuya A, Harting J, Baybayan P, Kitazume M, Sunaga J, Morishima S, Morishima Y, Inoko H, Kulski JK, Shiina T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Reference Grade Characterization of Polymorphisms in Full-Length HLA Class I and II Genes With Short-Read Sequencing on the ION PGM System and Long-Reads Generated by Single Molecule, Real-Time Sequencing on the PacBio Platform.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 2294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.02294.	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 Tamaki K, Morishima S, Nomura S, Nishi Y, Nakachi S, Kitamura S, Uchibori S, Tomori S, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tedokon I, Morichika K, Taira N, Tomoyose T, Miyagi T, Karimata K, Ohama M, Yamanoha A, Tamaki K, Hayashi M, Uchihara JN, Ohshiro K, Asakura Y, Kuba-Miyara M, Karube K, Fukushima T, Masuzaki H.	4. 巻 109
2. 論文標題 Evaluation of two prognostic indices for adult T-cell leukemia/lymphoma in the subtropical endemic area, Okinawa, Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2286-2293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13641.	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 Morishima S, Shiina T, Suzuki S, Ogawa S, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, Azuma F, Yabe T, Satake M, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, Morishima Y.	4. 巻 131
2. 論文標題 Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 808-817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2017-08-801449.	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 Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Nakajima K, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Yabe T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Risk of HLA Homozygous Cord Blood Transplantation: Implications for Induced Pluripotent Stem Cell Banking and Transplantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cells Transl Med	6. 最初と最後の頁 173-179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/sctm.17-0169.	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 Yabe T, Azuma F, Kashiwase K, Matsumoto K, Orihara T, Yabe H, Kato S, Kato K, Kai S, Mori T, Morishima S, Satake M, Takanashi M, Nakajima K, Morishima Y.	4. 巻 32
2. 論文標題 HLA-DPB1 mismatch induces a graft-versus-leukemia effect without severe acute GVHD after single-unit umbilical cord blood transplantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 168-175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/leu.2017.202.	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 Nakachi S, Okada M, Morishima S, Agarie, Y, Kitamura S, Uchibori S, Tomori S, Hanashiro T, Shimabukuro N, Tamaki K, Tedokon I, Morichika K, Nishi Y, Tomoyose T, Karube K, Fukushima T, Murayama S, Masuzaki H.	4. 巻 22
2. 論文標題 Clinical usefulness of FDG-PET/CT for the evaluation of various types of adult T-cell leukemia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hematology	6. 最初と最後の頁 536-543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10245332.2017.1312088.	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10件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 森島聡子、玉城啓太、鈴木進悟、重成敦子、野村育美、横田雄太郎、森近一穂、西由希子、仲地佐和子、岡本土毅、福島卓也、椎名隆、益崎裕章
2. 発表標題 遺伝子全領域の解析により明らかとなったATLに生じる多彩なHLA遺伝子異常
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tamaki K, Morishima S, Suzuki S, Shigenari A, Nomura I, Yokota Y, Morichika K, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, Fukushima T, Shiina T, Masuzaki H.
2. 発表標題 A NGS-based high resolution typing elucidates novel perspectives on the HLA gene mutations in ATL.
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Morishima S, Shindo T, Utsunomiya A, Ishida T, Fukuda T, Nakano N, Sawayama Y, Miyamoto T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yoshimitsu M, Kato K. Kawakita T, Eto T, Suehiro Y, Sawayama Y, Miyamoto T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yoshimitsu M, Kato K.
2. 発表標題 The impact of individual HLAs on survival after allo-HSCT from HLA-matched donors for ATL patients.
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森島 聡子
2. 発表標題 造血細胞移植におけるHLAの意義
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tamaki K, Morishima S, Suzuki S, Shigenari A, Nomura I, Yokota Y, Morichika K, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, Karube K, Fukushima T, Shiina T, Masuzaki H.
2. 発表標題 Somatic Mutations and Loss of Heterozygosity of HLA Genes Are Frequently Occurred and Tightly Associated with Poor Prognosis in Adult T Cell Leukemia-Lymphoma.
3. 学会等名 第61回米国血液学会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森島 聡子
2. 発表標題 造血細胞移植に関わる新たなア口免疫認識機構の解明
3. 学会等名 第27回日本組織適合性学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森島聡子
2. 発表標題 Impact of mismatched HLA on graft-versus-host disease in unrelated stem cell transplantation.
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoko Morishima
2. 発表標題 JM DP HLA-DP study update -Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation-
3. 学会等名 The 17th International & Immunogenetics Workshop (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 玉城啓太、森島聡子、野村尚吾、西由希子、仲地佐和子、北村紗希子、内堀幸恵、友利昌平、花城多恵子、鳥袋奈津紀、手登根伊織、森近一穂、平良直也、友寄毅昭、宮城敬、狩俣かおり、大濱昌代、山入端敦、玉城和光、林正樹、内原潤之介、大城一郁、朝倉義崇、宮良恵美、加留部謙之輔、福島卓也、益崎裕章
2. 発表標題 Validation study of prognostic indices and impact of strongyloidiasis for aggressive ATL in Okinawa
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森島聡子、東史啓、屋部登志雄、柏瀬貢一、椎名隆、加藤俊一、小寺良尚、笹月健彦、森島泰雄
2. 発表標題 非血縁者間骨髄移植における日本人の高頻度HLAハプロタイプ (HP-P2)の急性GVHD抑制効果
3. 学会等名 第40回日本造血細胞移植学会総会
4. 発表年 2018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
研究分担者	益崎 裕章 (Masuzaki Hiroaki) (00291899)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (18001)	
研究分担者	玉城 啓太 (Tamaki Keita) (40806452)	琉球大学・医学部附属病院・医員 (18001)	

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