

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14585

研究課題名(和文) 2アドレナリン受容体作動薬の循環抑制作用に対する血管拡張薬の有用性の検討

研究課題名(英文) Usefulness of the vasodilator for cardiovascular adverse effects of alpha 2-adrenoceptor agonist

研究代表者

村端 悠介 (MURAHATA, Yusuke)

鳥取大学・農学部・助教

研究者番号：30734743

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、2-アドレナリン受容体作動薬とカルシウム拮抗薬であるニカルジピンを血管拡張薬として併用することで、ニカルジピンがイヌにおけるメデトミジン、メデトミジン ミダゾラムの循環抑制作用を改善し、アチパメゾールの拮抗効果と循環変動を増強すること、メデトミジン ミダゾラム ニカルジピンによる鎮静が、従来のイソフルラン麻酔と同様の撮影時相で肝臓多時相造影CT検査が実施可能であること、セボフルラン デクスメドミジン麻酔下のイヌにおいて、ニカルジピン定量持続静脈内点滴が、セボフルラン最小肺胞内濃度に影響せず、デクスメドミジンによる循環抑制作用を改善することを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2-アドレナリン受容体作動薬であるメデトミジン、デクスメドミジンは、獣医臨床において鎮静、鎮痛作用を目的に様々な動物種で用いられているものの、投与時の血管収縮に伴う心拍出量、酸素運搬量減少作用から、健康な動物に限定して使用されている。本研究により、2-アドレナリン受容体作動薬とカルシウム拮抗薬であるニカルジピンを併用することで、2-アドレナリン受容体作動薬の循環抑制作用が改善されたことから、イヌにおけるより安全な2-アドレナリン受容体作動薬による鎮静法、全身麻酔法を確立した。

研究成果の概要(英文)：In this study, the combined use of 2-adrenergic receptor agonists and calcium channel blocker, nicardipine as a vasodilator revealed the following. Nicardipine attenuated the cardiovascular adverse effects of medetomidine and medetomidine-midazolam, and to enhance the antagonistic effect and changes in hemodynamics of atipamezole in dogs. The use of medetomidine-midazolam-nicardipine combinations can be performed on dynamic hepatic computed tomography in the same imaging phases as conventional isoflurane anesthesia in dogs. The effects of constant rate infusion of nicardipine attenuated the cardiovascular adverse effects of dexmedetomidine in dogs under sevoflurane-dexmedetomidine anesthesia without affecting the minimum alveolar concentration of sevoflurane.

研究分野：獣医学

キーワード：2アドレナリン受容体作動薬 メデトミジン デクスメドミジン アチパメゾール カルシウム拮抗薬 ニカルジピン コンピュータ断層撮影 犬

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

α_2 -アドレナリン受容体作動薬であるメデトミジン、デクスメデトミジンは、獣医臨床において鎮静、鎮痛作用を目的に様々な動物種で用いられているものの、投与時の血管収縮に伴う心拍出量、酸素運搬量減少効果から、健康な動物に限定して使用されている。一方、人医学においては、デクスメデトミジンが麻酔、疼痛管理、集中治療領域で広く用いられており、心保護効果や腎保護効果により心臓血管外科手術の周術期及び1年後死亡率の減少が報告されている (Ji F et al. 2013, Cho JS et al. 2016)。近年、従来の心血管系への副作用を減弱する目的で、人医療の投与方法および投与量に準じた持続静脈内点滴 (CRI) による効果がイヌにおいて検討されたが、ヒトと異なり覚醒時のメデトミジン低用量 CRI で全身血管抵抗係数の増加により心係数が顕著に減少するという結果が報告された (Carter JE et al. 2010)。

そこで、研究代表者は、イヌにおける α_2 -アドレナリン受容体作動薬の循環抑制作用が、 α_2 -アドレナリン受容体を介した顕著な血管収縮作用による全身血管抵抗の増加が主体であると考え、 α_2 -アドレナリン受容体作動薬に血管拡張作用を有する薬剤を併用することにより、イヌにおける α_2 -アドレナリン受容体作動薬の循環抑制作用が軽減される可能性を検証した。

2. 研究の目的

本研究では、 α_2 -アドレナリン受容体作動薬と血管選択性の高いカルシウム拮抗薬であるニカルジピンを血管拡張薬として併用することにより、イヌにおける α_2 -アドレナリン受容体作動薬の循環抑制作用を軽減し、より安全な鎮静法、全身麻酔法を確立することを目的とした。

(1) イヌにおけるメデトミジンの鎮静、心血管作用に対するニカルジピンの用量反応効果

実験犬を用いて、メデトミジンの鎮静作用および循環呼吸機能に対するニカルジピン同時投与による用量反応効果を検討し、ニカルジピンの至適投与量を明らかにすることを目的とした。

(2) イヌにおけるメデトミジン - ミダゾラムとメデトミジン - ミダゾラム - ニカルジピンの鎮静、心血管作用の比較とアチパメゾールの拮抗効果

実験犬を用いて、メデトミジンとベンゾジアゼピンであるミダゾラムの混合投与時に対するニカルジピンの併用効果、およびニカルジピンの併用投与時、非投与時における α_2 -アドレナリン受容体拮抗薬であるアチパメゾールの鎮静作用および循環呼吸機能への影響を明らかにすることを目的とした。

(3) イヌの肝臓多時相造影コンピュータ断層撮影 (CT) 検査におけるイソフルラン麻酔、メデトミジン - ミダゾラムあるいはメデトミジン - ミダゾラム - ニカルジピンによる鎮静時の造影効果の比較

実験犬を用いて、イソフルランによる全身麻酔下、メデトミジン - ミダゾラム、メデトミジン - ミダゾラム - ニカルジピンによる鎮静下における肝臓多時相造影 CT 検査による造影効果を比較検討し、メデトミジン - ミダゾラム - ニカルジピン鎮静時の肝臓多時相造影 CT 検査の至適撮影時間を明らかにすることを目的とした。

(4) セボフルラン - デクスメデトミジン麻酔下のイヌにおけるセボフルラン最小肺胞内濃度 (MAC) および心血管作用に対するニカルジピン CRI の効果

セボフルラン麻酔下の実験犬に対しセボフルラン MAC に対するニカルジピンの効果を明らかにし、セボフルラン - デクスメデトミジン麻酔下の心血管作用に対するニカルジピン CRI の併用効果を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) イヌにおけるメデトミジンの鎮静、心血管作用に対するニカルジピンの用量反応効果

実験群は、メデトミジン 20 μ g/kg を静脈内投与した MED 群、メデトミジン 20 μ g/kg とニカルジピン 20、60 あるいは 100 μ g/kg で混合静脈内投与を行った MN20 群、MN60 群、MN100 群の計 4 群とし、6 頭のビーグル犬を繰り返し実験に用いた。全ての実験群で、イソフルラン麻酔下で実験犬に橈側皮静脈、足背動脈、肺動脈カテーテルを設置した後覚醒させた。麻酔からの回復を確認した後、ベースライン (BL) の項目として、鎮静スコア、心拍数、呼吸数、体温、血圧、右房圧、平均肺動脈圧を記録し、肺動脈閉塞圧と心拍出量の測定、血液ガス分析、ヘモグロビン濃度、乳酸値の測定を行った。各群の投与薬剤を生理食塩液で総量 5 mL に希釈し静脈内投与を行い (0 分)、その後 90 分まで測定を行った。得られたデータから心係数、1 回拍出量係数、全身血管抵抗係数、肺血管抵抗係数、二重積、酸素運搬量係数、酸素消費量係数、酸素摂取率を算出した。統計解析は分散分析および多重比較を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

(2) イヌにおけるメデトミジン - ミダゾラムとメデトミジン - ミダゾラム - ニカルジピンの鎮静、心血管作用の比較とアチパメゾールの拮抗効果

実験群は、メデトミジン 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ミダゾラム 0.2 mg/kg を混合静脈内投与し 40 分後にアチパメゾール 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を筋肉内投与した A100 群、メデトミジン 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ミダゾラム 0.2 mg/kg 、ニカルジピン 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を混合静脈内投与し 40 分後に生理食塩液、アチパメゾール 50 あるいは 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の筋肉内投与を行った N 群、NA50 群、NA100 群の計 4 群とし、6 頭のビーグル犬を繰り返し実験に用いた。全ての実験群で、イソフルラン麻酔下で実験犬に橈側皮静脈、足背動脈、肺動脈カテーテルを設置した後覚醒させた。麻酔からの回復を確認した後、BL の項目として、鎮静スコア、心拍数、呼吸数、体温、血圧、右房圧、平均肺動脈圧を記録し、肺動脈閉塞圧と心拍出量の測定、血液ガス分析、ヘモグロビン濃度、乳酸値の測定を行った。各群の薬剤を生理食塩液で総量 5 mL に希釈し静脈内投与を行い (0 分)、40 分後に生理食塩液ないし ATI を筋肉内投与、その後、A100 群、NA50 群、NA100 群は 90 分、N 群は 180 分まで測定を行った。得られたデータから心係数、1 回拍出量係数、全身血管抵抗係数、酸素摂取率を算出した。統計解析は分散分析および多重比較を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

(3) イヌの肝臓多時相造影 CT 検査におけるイソフルラン麻酔、メデトミジン - ミダゾラムあるいはメデトミジン - ミダゾラム - ニカルジピンによる鎮静時の造影効果の比較

実験群は、麻酔前投薬としてブトルファノール 0.2 mg/kg の静脈内投与後、プロポフォール静脈内投与により麻酔導入しイソフルラン麻酔で維持した ISO 群、メデトミジン 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ミダゾラム 0.2 mg/kg 、ニカルジピン 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を混合静脈内投与し、CT 撮影終了後にアチパメゾール 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を筋肉内投与した MM 群、メデトミジン 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ミダゾラム 0.2 mg/kg 、ニカルジピン 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を混合静脈内投与し、CT 撮影終了後にアチパメゾール 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を筋肉内投与した MN 群の計 3 群とし、6 頭のビーグル犬を繰り返し実験に用いた。実験は 16 列マルチスライス CT 装置を使用し、ISO 群では麻酔導入後イソフルランで麻酔維持し、安定化後に伏臥位でスキヤノ画像、ポジショニングのための腹部単純 CT 画像を取得し、肝門部領域で造影剤 (600 mgI/kg) を固定時間投与法により 10 秒で投与しダイナミックスキヤノを実施した。MM 群、MN 群では鎮静薬を投与し深い鎮静となった後、ISO 群と同様に伏臥位でスキヤノ画像、ポジショニングの CT 撮影、造影剤投与とダイナミックスキヤノを実施し、撮影終了後にアチパメゾールを投与し覚醒させた。画像解析は、得られた CT 画像の腹大動脈、後大静脈、門脈、肝臓右葉、肝臓左葉の 5 か所に関心領域を設置し、6 頭の各関心領域の CT 値から最大輝度到達時間と最大輝度の測定と時間濃度曲線を作成した。作成した時間濃度曲線から動脈相、静脈相、門脈相、平衡相の撮影時相を決定した。

(4) セボフルラン - デクスメドミジン麻酔下のイヌにおけるセボフルラン MAC および心血管作用に対するニカルジピン CRI の効果

試験 1 では 6 頭のビーグル犬を繰り返し 3 群の実験に用いた。セボフルランでマスク導入し気管挿管後、生理食塩液 (対照群)、デクスメドミジン 0.5 あるいは 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ を 10 分間で負荷投与後 0.5 あるいは 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ (D0.5、D3.0 群) で CRI を開始し、安定化後にセボフルラン MAC を電気刺激により測定した (T1)。続いて全ての群でニカルジピン 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 10 分間で負荷投与後 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で CRI を開始し再び MAC を測定した (T2)。試験 2 は試験 1 と同じビーグル犬 6 頭を繰り返し 2 群の実験に用いた。試験 1 と同様に麻酔導入を行った後、橈側皮静脈、足背動脈、肺動脈カテーテルを設置した。生理食塩液の投与下で BL の心拍数、呼吸数、体温、血圧、右房圧、平均肺動脈圧を記録し、肺動脈閉塞圧と心拍出量の測定、血液ガス分析、ヘモグロビン濃度、乳酸値の測定を実施した。得られたデータから心係数、1 回拍出量係数、全身血管抵抗係数、酸素摂取率を算出した。試験 1 と同様にデクスメドミジン 0.5 あるいは 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ (D0.5、D3.0 群) を開始し、15 分毎に 60 分まで測定を継続した。次に両群でニカルジピンを試験 1 と同様に投与し 120 分まで測定を継続した。終末呼気セボフルラン濃度は試験 1 で得られた供試犬毎の結果に基づき、1.5 MAC equivalent に調整した。統計解析は試験 1 の対照群で T1 と T2 の MAC の同等性の検証、全ての群で群内比較として t 検定、群間比較として分散分析および多重比較を行い、試験 2 は BL と 60 分、120 分の値に対して群内比較として分散分析および多重比較、群間比較として t 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

4. 研究成果

(1) イヌにおけるメデトミジンの鎮静、心血管作用に対するニカルジピンの用量反応効果

鎮静スコアは全ての群で BL と比較し薬剤投与後 50 分まで増加したが、群間で有意差は認められなかった。心血管系パラメータは、MED 群において、心拍数、呼吸数、体温、心係数、1 回拍出量係数、二重積、動脈血二酸化炭素分圧、混合静脈血酸素分圧、混合静脈血酸素飽和度、酸素運搬量の減少、血圧、右房圧、平均肺動脈圧、肺動脈閉塞圧、全身血管抵抗係数、酸素摂取率の増加が BL と比較し認められた。MN20 群、MN60 群、MN100 群では MED 群と比較し、心拍数、心係数、1 回拍出量係数、二重積、混合静脈血酸素分圧、混合静脈血酸素飽和度、酸素運搬量係数

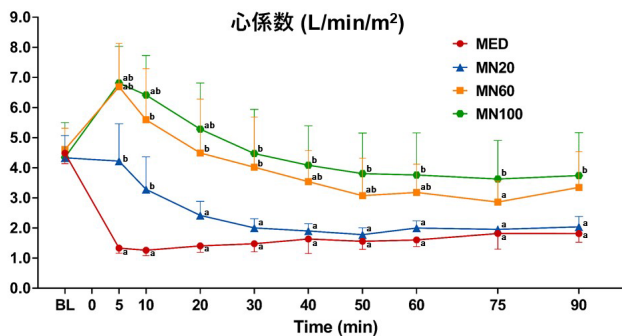
の増加、血圧、右房圧、肺動脈閉塞圧、全身血管抵抗係数、酸素摂取率の減少が認められた。各群の心係数 (図1)、平均血圧 (図2) の結果を図として示した。

結果から、ニカルジピンの同時投与はメデトミジンの鎮静作用に影響しない可能性が示された。メデトミジンの血管収縮に伴う徐脈と心係数の減少作用に対し、ニカルジピンの血管拡張作用は循環動態と酸素需給バランスを改善させることが明らかとなった。MN20群は30-40分後にニカルジピンの作用が消失し、MN100群では投与初期に低血圧となる個体が生じたことから、メデトミジン 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と同時投与するニカルジピンの至適投与量は20-60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が適している可能性が示唆された。本研究により、イヌにおいて、メデトミジンとニカルジピンの混合静脈内投与はメデトミジンの循環抑制作用を改善し、ニカルジピンの同時投与は用量依存性に血管拡張作用の増強と作用時間を延長することが明らかとなった。

(2) イヌにおけるメデトミジン - ミダゾラムとメデトミジン - ミダゾラム - ニカルジピンの鎮静、心血管作用の比較とアチパメゾールの拮抗効果

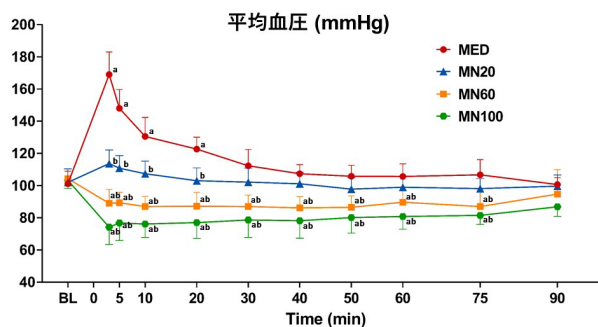
鎮静スコアは全ての群で BL と比較し35分まで増加し、A100群が90分、N群が150分、NA50群が90分、NA100群が60分で全ての個体が BL の値に回復した。心血管系パラメータは、N群、NA50群、NA100群においてA100群と比較し、心拍数、心係数、1回拍出量係数、二重積、混合静脈血酸素飽和度の増加、血圧、右房圧、全身血管抵抗係数、酸素摂取率の減少が35分まで認められ、40分以後は、N群は150分でBLの値まで回復し、NA100群はアチパメゾール投与後にA100群と比較し心拍数、心係数が増加した。各群の心係数 (図3)、全身血管抵抗係数 (図4)、平均血圧 (図5) の結果を図として示した。

結果から、ニカルジピンの同時投与は、メデトミジン - ミダゾラムの鎮静作用に影響せずに循環抑制作用を改善し、アチパメゾールを投与しない場合も循環変動は許容的である可能性が示された。NA100群はA100群と比較しアチパメゾールの作用が増強されたことから、ニカルジピンの血管拡張作用、筋肉内血流の増加がアチパメゾールの拮抗効果に影響する可能性が示唆された。本研究により、イヌにおいてニカルジピンの混合静脈内投与はメデトミジン - ミダゾラムの循環抑制作用を改善し、ニカルジピンはアチパメゾールの筋肉内投与による拮抗効果と循環変動を増強することが明らかとなった。



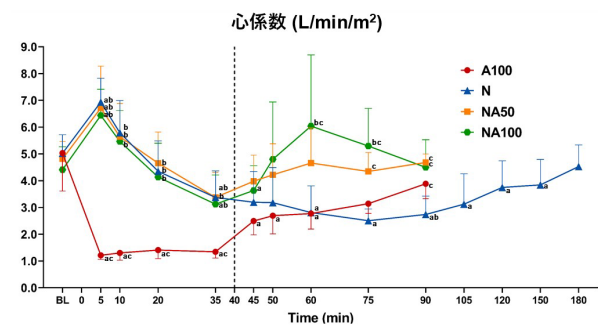
a: vs BL, Dunnett test, b: vs MED, Tukey-Kramer test, $p < 0.05$

図1. 心係数の経時的変化



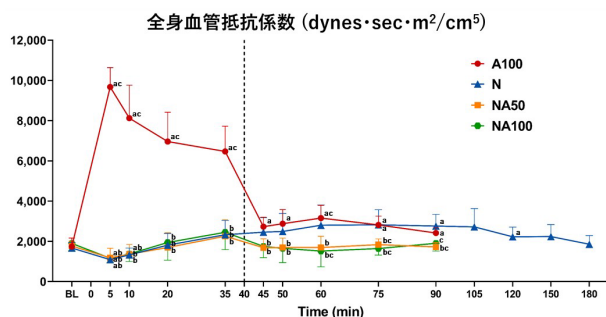
a: vs BL, Dunnett test, b: vs MED, Tukey-Kramer test, $p < 0.05$

図2. 平均血圧の経時的変化



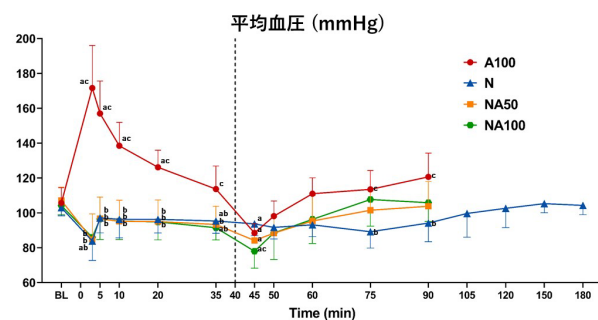
a: vs BL, Dunnett test, b: vs A100, c: vs N, Tukey-Kramer test, $p < 0.05$

図3. 心係数の経時的変化



a: vs BL, Dunnett test, b: vs A100, c: vs N, Tukey-Kramer test, $p < 0.05$

図4. 全身血管抵抗係数の経時的変化



a: vs BL, Dunnett test, b: vs A100, c: vs N, Tukey-Kramer test, $p < 0.05$

図5. 平均血圧の経時的変化

(3) イヌの肝臓多時相造影 CT 検査におけるイソフルラン麻酔、メドトミジン - ミダゾラムあるいはメドトミジン - ミダゾラム - ニカルジピンによる鎮静時の造影効果の比較

ISO 群における最大輝度到達時間の中央値は、腹大動脈 16.4 秒、後大静脈 24.1 秒、門脈 40.6 秒、肝臓右葉 51.3 秒、肝臓左葉 54.0 秒であり、最大輝度の中央値は腹大動脈 569.6 HU、後大静脈 277.6 HU、門脈 193.6 HU、肝臓右葉 130.3 HU、肝臓左葉 128.3 HU であった。MM 群における最大輝度到達時間の中央値は、腹大動脈 33.0 秒、後大静脈 42.9 秒、門脈 50.9 秒、肝臓右葉 113.1 秒、肝臓左葉 127.0 秒であり、最大輝度の中央値は腹大動脈 696.3 HU、後大静脈 250.5 HU、門脈 218.5 HU、肝臓右葉 137.7 HU、肝臓左葉 131.1 HU であった。MMN 群における最大輝度到達時間の中央値は、腹大動脈 16.0 秒、後大静脈 29.3 秒、門脈 41.2 秒、肝臓右葉 68.1 秒、肝臓左葉 71.2 秒であり、最大輝度の中央値は腹大動脈 602.5 HU、後大静脈 228.0 HU、門脈 164.6 HU、肝臓右葉 123.3 HU、肝臓左葉 121.2 HU であった。作成した時間濃度曲線(図 6、7、8)から推定された撮影時相は、ISO 群で動脈相 16 秒、静脈相 24 秒、門脈相 41 秒、平衡相 140 秒、MM 群で動脈相 33 秒、静脈相 43 秒、門脈相 51 秒、平衡相 140 秒、MMN 群で動脈相 16 秒、静脈相 29 秒、門脈相 41 秒、平衡相 140 秒であった。

結果から ISO 群と MMN 群の撮影時相は概ね同等であることが示された。一方 MM 群は腹大動脈の最大輝度の上昇、動脈相、静脈相、門脈相の遅延が認められたことから、メドトミジン - ミダゾラムによる心拍出量減少作用、血管収縮に伴う分布容積の減少の影響が示唆された。本研究により、メドトミジン - ミダゾラム - ニカルジピンは従来のイソフルラン麻酔と同様の撮影時相で肝臓多時相造影 CT 検査が実施可能であることが明らかとなった。

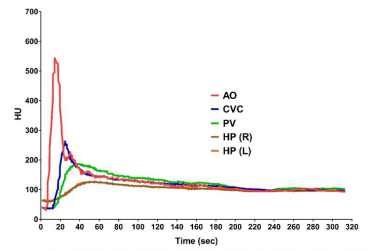


図6. ISO群の時間濃度曲線

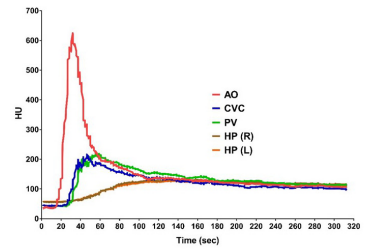


図7. MM群の時間濃度曲線

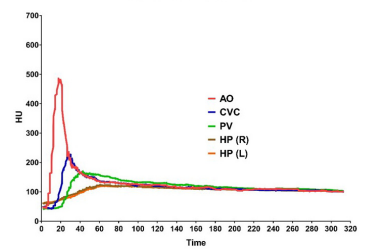
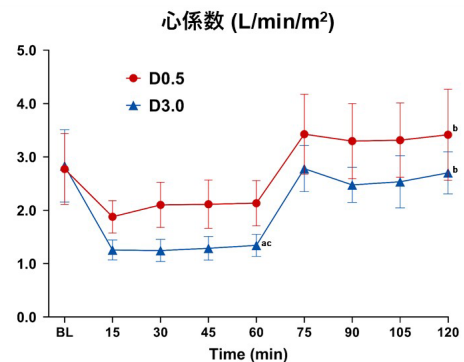


図8. MMN群の時間濃度曲線

(4) セボフルラン - デクスmedetomidin 麻酔下のイヌにおけるセボフルラン MAC および心血管作用に対するニカルジピン CRI の効果

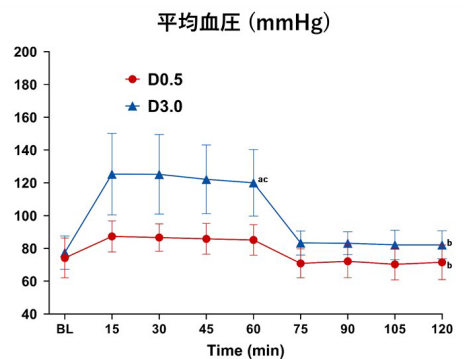
試験 1 の対照群の T1 と T2 でセボフルラン MAC は同等性を示し、D0.5、D3.0 群のいずれの群においても T1 と T2 で有意差は認められなかった。D0.5、D3.0 群の MAC は、T1、T2 で対照群に比較して有意に減少した。試験 2 で D0.5、D3.0 群の 60 分の値は BL と比較し、心拍数、混合静脈血酸素飽和度は有意に減少し、収縮期血圧および全身血管抵抗係数は有意に増加した。加えて D3.0 群の 60 分の値は BL と比較し、平均血圧、拡張期血圧、右房圧、肺動脈閉塞圧、全身血管抵抗係数、ヘモグロビン濃度、酸素摂取率の増加、心係数、酸素運搬係数の減少が認められた。両群の 120 分の値は、各々の 60 分の値に比較して、血圧、右房圧、全身血管抵抗係数および酸素摂取率は有意に減少し、心係数、酸素運搬量係数および混合静脈血酸素飽和度は有意に増加した。各群の心係数(図 9)、平均血圧(図 10)の結果を図として示した。

試験 1 の結果から、ニカルジピンはセボフルラン MAC に影響しないことが明らかとなり、デクスmedetomidin の MAC 減少効果に影響しない可能性が示された。試験 2 の結果から、デクスmedetomidin による用量依存性の末梢血管収縮作用に伴う酸素摂取率の増加は、ニカルジピン併用投与による末梢血管拡張作用により減少することが示された。本研究により、セボフルラン - デクスmedetomidin 麻酔下のイヌにおいて、ニカルジピン CRI はセボフルラン MAC に影響せず、デクスmedetomidin による循環動態と酸素需給バランスの悪化を改善することが明らかとなった。



a: vs BL, b: vs 60 min, Bonferroni test, c: vs D0.5, Welch t test, $p < 0.05$

図9. 心係数の経時的変化



a: vs BL, b: vs 60 min, Bonferroni test, c: vs D0.5, Welch t test, $p < 0.05$

図10. 平均血圧の経時的変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 村端悠介、朱夏希、細川将史、金澤碧望、原田和記、日笠喜朗、大崎智弘、岡本芳晴、今川智敬
2. 発表標題 犬におけるメデトミジンの鎮静および心血管作用に対するニカルジピンの用量反応効果
3. 学会等名 2020年度日本獣医麻酔外科学会、オンライン学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村端悠介、朱夏希、金澤碧望、日笠喜朗、楠本美月、横江祈、天羽隆男、今川智敬
2. 発表標題 犬におけるメデトミジン-ミダゾラムとメデトミジン-ミダゾラム-ニカルジピンの鎮静および心血管作用の比較とアチパメゾールの拮抗効果
3. 学会等名 2020年度日本獣医麻酔外科学会、オンライン学術集会
4. 発表年 2021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
---------	---------