

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15320

研究課題名(和文) がんの免疫逃避機構を制御する新規REIC受容体の解析

研究課題名(英文) Newly identified REIC receptor regulates the immune responses against tumors

研究代表者

木下 理恵 (Kinoshita, Rie)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：40518297

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)：がん抑制遺伝子REIC(Reduced expression in immortalized cells)は、細胞内外での機能が報告されているが、分泌REICタンパク質の受容体は同定されておらず、詳細な分子機構は未解明であった。本研究では、REICタンパク質の新規受容体を数種同定し、その免疫細胞および神経細胞上の受容体を介したシグナル伝達機構の解析を進めた。本研究により、REICは抗アポトーシスシグナルを制御しており、細胞の恒常性維持機構に関与していることが示唆された。これらのデータは、実施中の複数種のがんに対するREIC発現アデノウイルスの治験に科学的根拠をもたらすものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん抑制遺伝子REICは、多岐にわたるがん種において発現が低下しており、がん遺伝子治療薬として開発が進められている。しかし正常細胞や免疫細胞における分泌REICタンパク質の詳細な分子機構は未解明であった。本研究は、REICタンパク質の新規受容体を同定し、全身の重要臓器における恒常性維持機構へのREICの関与を分子レベルで解明することに寄与した。現在、REICはタンパク質製剤としても開発を進めており、本研究の成果である抗がん免疫活性化に重要なタンパク質ドメインの特定は、治療薬早期実用化を大きく推進する。

研究成果の概要(英文)：REIC is a tumor suppressor gene and has been studied as a promising therapeutic gene for cancer gene therapy. Intratumoral injection of adenovirus vector carrying the human REIC (Ad-REIC) elicits cancer cell-specific apoptosis and anti-cancer immune responses, but the role of secretory REIC protein is still poorly understood. In the present study, we identified some new receptors of the REIC protein by LC-MS and immunoprecipitation methods. Further analyses showed that the secretory REIC protein induced the phosphorylation of ERK and AKT through the new identified receptors in NK cells and neuronal-like SH-SY5Y cells and suppressed the stress-induced cytotoxicity and the expression of some inflammatory cytokines. Taken together, our results indicate that the secretory REIC protein is responsible for cellular homeostasis. Because REIC/Dkk-3 is a naturally circulating serum protein, the upregulation REIC/Dkk-3 protein expression could be a promising option for cancer therapy.

研究分野：細胞生物学

キーワード：REIC 受容体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん治療の奏効率の改善は21世紀における最大の医療課題である。既存の3大療法である外科手術・化学療法・放射線治療には限界があり、特に進行性の転移がんや再発がんの治療は困難で、奏効率を低下させている。現在、このような完治困難ながんに対する次世代の治療法として遺伝子治療・免疫療法への期待が高まっている。我々のグループは2000年にREIC (Reduced expression immortalized cell)を発見し(BBRC, 268, 2000)、広範ながん種において一様に遺伝子の発現が抑制されていることを明らかにした(Cancer Res. 65, 2005)。REICのがん治療は、「がん細胞の選択的アポトーシス誘導」と「抗がん免疫の活性化」という2つのがん治療に好ましい生理活性を1つの遺伝子発現で達成し、腫瘍局所だけではなく転移がんにも高い治療効果を示す。アデノウイルスを用いた遺伝子治療製剤(Ad-REIC)は、岡山大学病院において前立腺がんを対象とした局所腫瘍内投与での臨床試験を実施し、2015年、Ad-REIC 遺伝子治療による転移性去勢抵抗性前立腺がんの著効(完全寛解)例について論文発表を行った(Clin Med Insights Oncol. 23;9, 2015)。また現在は、悪性中脾腫・肝がんを対象とした臨床試験を順調に進めている。

このように臨床的に強い抗腫瘍効果を示すREICについて発見から17年経過した現在に至るまで、解決していない学術的な「問い」がある。それが、分泌されたREICタンパク質の受容体とその受容体を介した生体内における作用機構である。

2. 研究の目的

我々のグループの研究から得られた以下の3点の成果は、すでに特許出願・論文報告を行っている。Ad-REIC治療・組換えREICタンパク質の腫瘍内投与は、腫瘍局所のみならず転移巣で腫瘍縮小効果を示す。治療時のナチュラルキラー(NK)細胞・細胞障害性T細胞(CTL)・樹状細胞(DC)の活性化を末梢血のFACS解析により確認している(Oncol Rep. 33, 2015)。REICタンパク質がTGF- β シグナルの阻害効果を示すのも免疫細胞のみである(PCT/JP2017/022588)。

そしてこれらの解析結果は、REICタンパク質が免疫細胞に作用することを強く示唆する。しかし抗がん免疫活性化の作用点となる受容体が同定されておらず、その受容体を介した各種免疫細胞の活性化機序が未解明であるため、本研究により、新規受容体を同定し、分泌されたREICの生体内での機能を解明することを目指した。

3. 研究の方法

(1) REIC受容体の同定

申請者らは、独自に免疫細胞に発現する候補受容体をクローニングし、受容体ライブラリーを作製した。そしてそれら候補受容体とREICをHEK293細胞に共発現させ、免疫沈降を行い、REICと相互作用する受容体候補数種を同定した。

(2) REIC受容体候補とREICの細胞内局在の検討

REICの発現が抑制されている前立腺癌細胞株PC3細胞へ候補受容体とREICを共発現させ、細胞膜への局在を共焦点顕微鏡により解析した。

(3) REIC受容体候補と各種REIC変異体の細胞内局在の検討

糖鎖が付加されないREIC変異体およびドメイン化したREICを用いて、(2)と同様に解析を行った。

(4) REIC受容体候補の発現パターンの解析

各種免疫細胞・神経細胞モデルとしてREICを高発現するSH-SY5Y細胞(神経芽腫細胞)において、(1)から(3)の解析により同定した数種類の受容体の発現パターンをリアルタイムPCR法により解析した。

(5) REIC受容体高発現細胞におけるREIC細胞内シグナルの解析

NK細胞、マクロファージ、SH-SY5Y細胞において、REICタンパク質刺激に応じたシグナル伝達機構の解析をWestern Blottingにより行った。

(6) siRNAを用いたREICおよび候補受容体の発現抑制細胞における、ストレス刺激応答の解析

SH-SY5Y、THP-1(ヒト単球細胞株)から分化誘導したマクロファージにおいて、REICおよび数種のREIC受容体についてsiRNA(Thermo Fisher Scientific)を用いて発現抑制後、各種ストレス誘導試薬を添加し、細胞毒性及び各種サイトカインの発現をリアルタイムPCRにより解析した。

4. 研究成果

(1) REIC受容体の同定

我々のグループは、独自に免疫細胞に発現する候補受容体42種をクローニングし、受容体ライブラリーを作製した。そしてそれら候補受容体とREICをHEK293細胞に共発現させ、免疫沈降を行い、REICと相互作用する受容体候補「C-type lectin-like receptor (CLEC)2A」を同定した。またCLEC2ファミリーは、極めて相同性の高いCLEC2A,B,C,D,Lの5種類が報告されているため、それらを含めた代表的なCLECファミリー20種について再度解析を行った。その結果、CLEC2ファミリーの中では、CLEC2B以外の4種類と結合し、さらに特に強い結合を示したCLEC2Dのペア型レセプターであるCLEC5Bとも強く結合することを確認した。

(2) REIC 受容体候補と REIC の細胞内局在の検討

REIC の発現が抑制されている前立腺癌細胞株 PC3 細胞へ、候補受容体すべてと REIC を共発現させ、細胞免疫染色により共局在を確認した。REIC は、単独でトランスフェクションした場合には細胞内に局在したが、候補受容体と共発現させることによって膜に局在化することを示した。

(3) REIC 受容体候補と各種 REIC 変異体の細胞内局在の検討

REIC は約 36kDa のタンパク質であるが、分泌された REIC タンパク質には約 25kDa の糖鎖が付加している。受容体と REIC の糖鎖との結合の可能性を検証するため、REIC 変異体およびドメイン化した REIC を用いて実験を行い、糖鎖を介してではなく、免疫活性化ドメインである Cysteine-rich domain を介して受容体と結合していることを確認した。

(4) REIC 受容体候補の発現パターンの解析

候補受容体の CLEC2A,B,C,D,L は、NK 細胞や単球など免疫細胞に強く発現しており、CLEC2D については、数種類のがん細胞にも発現が確認された。受容体 CLEC2L は、免疫細胞にはほぼ発現が確認されず、神経細胞モデルとして REIC を高発現する SH-SY5Y 細胞でのみ発現が確認された。REIC は脳において強く発現していることがすでに報告されており、CLEC2L の SH-SY5Y 細胞株特異的な高発現は、REIC の生体内での機能の解析を進めるにあたり、大変興味深い結果となった。

(5) REIC 受容体高発現細胞における REIC 細胞内シグナルの解析

REIC の受容体候補分子について網羅的に解析を進めた結果、REIC タンパク質依存的な細胞内シグナルが、NK 細胞上の受容体 CLEC2D とそのパラログで脳での特異的な発現が報告されている受容体 CLEC2L を介して活性化されていることが確認された。具体的には、これまでの実験結果からヒト単球に REIC タンパク質を添加すると、STAT3 および STAT5 のリン酸化が確認されていたため、同定した受容体を過剰発現させた細胞で STAT3 と STAT5 のリン酸化を Western Blotting により確認したが、顕著な REIC タンパク質依存的な活性化は見られなかった。そこで複数のシグナル伝達経路に関して、REIC 依存的な活性化の確認を行った結果、CLEC2D は、REIC タンパク質の添加により ERK のリン酸化を誘導した。CLEC2L に関しては、過剰発現により REIC タンパク質依存的な AKT のリン酸化が確認され、さらに siRNA により CLEC2L の発現を抑制することで AKT のリン酸化も抑制された。

これらの解析により、顕著に REIC の細胞内シグナルを活性化する 2 つの受容体を決定した。さらにその受容体を介した REIC タンパク質依存的な新規の細胞内シグナル伝達経路を部分的にはあるが同定した。また REIC タンパク質はタンパク質製剤としての実用化を進めているが、全長 REIC と同様にプロテアーゼ耐性で抗がん免疫活性をもつ Cysteine-rich domain ドメインに関しても、これらの受容体への結合を確認し、タンパク質製剤の開発に寄与するデータとなった。

(6) siRNA を用いた REIC および候補受容体の発現抑制細胞における、ストレス刺激応答の解析

生体内の REIC の機能を詳細に解析するため、THP-1 (ヒト単球細胞株) から分化誘導したマクロファージおよび SH-SY5Y 細胞において、siRNA (Thermo Fisher Scientific) を用いた REIC、数種の REIC 受容体の発現抑制後、各種ストレス誘導試薬を添加し、細胞毒性及び炎症性サイトカインの発現をリアルタイム PCR により解析した。

MTS assay, 細胞障害性アッセイ, mRNA およびタンパク質発現解析により、REIC が、受容体の異なる両細胞において抗アポトーシスシグナルを制御することを示した。また siRNA による REIC および候補受容体の発現抑制は、各種ストレス刺激時に細胞障害活性および炎症性サイトカインの産生を上昇させた。さらに REIC は、Toll-like receptor (TLR) の発現を制御していることを示した。本研究により、新規受容体の同定に基づき、REIC の全身の重要臓器における恒常性維持機構への寄与が、分子レベルで証明された。

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 4件）

1. 著者名 Tomonobu Nahoko, Komalasari Ni Luh Gede Yoni, Sumardika I Wayan, Jiang Fan, Chen Youyi, Yamamoto Ken-ichi, Kinoshita Rie, Murata Hitoshi, Inoue Yusuke, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 324
2. 論文標題 Xylitol acts as an anticancer monosaccharide to induce selective cancer death via regulation of the glutathione level	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemico-Biological Interactions	6. 最初と最後の頁 109085 ~ 109085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbi.2020.109085	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 Tomonobu Nahoko, Kinoshita Rie, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 13
2. 論文標題 S100 Soil Sensor Receptors and Molecular Targeting Therapy Against Them in Cancer Metastasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 100753 ~ 100753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2020.100753	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 Tomonobu Nahoko, Kinoshita Rie, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 -
2. 論文標題 exMCAM-Fc, an S100A8/A9-mediated-metastasis blocker, efficiently reduced the number of circulating tumor cells that appeared in the blood flow	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Biol Rep	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) 10.1007/s11033-020-05495-3	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 Mitsui Yosuke, Tomonobu Nahoko, Watanabe Masami, Kinoshita Rie, Sumardika I Wayan, Youyi Chen, Araki Kota, Yamauchi Akira, Inoue Yusuke, Futami Junichiro, Saito Ken, Iioka Hidekazu, Kondo Eisaku, Nishibori Masahiro, Toyooka Shinichi, Yamamoto Yasuhiko, Nasu Yasutomo, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 27
2. 論文標題 Upregulation of Mobility in Pancreatic Cancer Cells by Secreted S100A11 Through Activation of Surrounding Fibroblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 945 ~ 956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3727/096504019X15555408784978	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 Chen Youyi, Sumardika I Wayan, Tomonobu Nahoko, Kinoshita Rie, Inoue Yusuke, Sato Hiroki, Yamauchi Akira, Tomida Shuta, Futami Junichiro, Kubo Miyoko, Putranto Endy Widya, Murakami Takashi, Liu Ming, Hibino Toshihiko, Nishibori Masahiro, Kondo Eisaku, Toyooka Shinichi, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 21
2. 論文標題 Critical role of the MCAM-ETV4 axis triggered by extracellular S100A8/A9 in breast cancer aggressiveness	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neoplasia	6. 最初と最後の頁 627 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neo.2019.04.006	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 Tomonobu N, Kinoshita R, Sumardika IW, Chen Y, Inoue Y, Yamauchi A, Yamamoto KI, Murata H, Sakaguchi M	4. 巻 18
2. 論文標題 Convenient methodology for extraction and subsequent selective propagation of mouse melanocytes in culture from adult mouse skin tissue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.100619	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 Takamatsu H, Yamamoto KI, Tomonobu N, Murata H, Inoue Y, Yamauchi A, Sumardika IW, Youyi C, Kinoshita R, Yamamura M, Fujiwara H, Mitsui Y, Araki K, Futami J, Saito K, Iioka H, Ruma IMW, Putranto EW, Nishibori M, Kondo E, Yamamoto Y, Toyooka S, Sakaguchi M	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Extracellular S100A11 plays a critical role in spread of the fibroblast population in pancreatic cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Res.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3727/096504018X15433161908259	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 Sumardika IW, Chen Y, Tomonobu N, Kinoshita R, Ruma IMW, Sato H, Kondo E, Inoue Y, Yamauchi A, Murata H, Yamamoto KI, Tomida S, Shien K, Yamamoto H, Soh J, Futami J, Putranto EW, Hibino T, Nishibori M, Toyooka S, Sakaguchi M	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Neuroplastin-beta mediates S100A8/A9-induced lung cancer disseminative progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Carcinog.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mc.22987	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 Kinoshita R, Sato H, Yamauchi A, Takahashi Y, Inoue Y, Sumardika IW, Chen Y, Tomonobu N, Araki K, Shien K, Tomida S, Torigoe H, Namba K, Kurihara E, Ogoshi Y, Murata H, Yamamoto KI, Futami J, Putranto EW, Ruma IMW, Yamamoto H, Soh J, Hibino T, Nishibori M, Kondo E, Toyooka S, Sakaguchi M	4. 巻 144
2. 論文標題 exSSSRs (extracellular S100 soil sensor receptors)-Fc fusion proteins work as prominent decoys to S100A8/A9-induced lung tropic cancer metastasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 3138-3145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.31945	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 Chen Y, Sumardika IW, Tomonobu N, Winarsa Ruma IM, Kinoshita R, Kondo E, Inoue Y, Sato H, Yamauchi A, Murata H, Yamamoto KI, Tomida S, Shien K, Yamamoto H, Soh J, Liu M, Futami J, Sasai K, Katayama H, Kubo M, Putranto EW, Hibino T, Sun B, Nishibori M, Toyooka S, Sakaguchi M	4. 巻 452
2. 論文標題 Melanoma cell adhesion molecule is the driving force behind the dissemination of melanoma upon S100A8/A9 binding in the original skin lesion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Lett	6. 最初と最後の頁 178-190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2019.03.023	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 Sumardika IW, Youyi C, Kondo E, Inoue Y, Ruma IMW, Murata H, Kinoshita R, Yamamoto KI, Tomida S, Shien K, Sato H, Yamauchi A, Futami J, Putranto EW, Hibino T, Toyooka S, Nishibori M, Sakaguchi M	4. 巻 26
2. 論文標題 beta-1,3-Galactosyl-O-Glycosyl-Glycoprotein beta-1,6-N-Acetylglucosaminyltransferase 3 Increases MCAM Stability, Which Enhances S100A8/A9-Mediated Cancer Motility	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncol Res	6. 最初と最後の頁 431-444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3727/096504017X15031557924123	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 Ruma IMW, Kinoshita R, Tomonobu N, Inoue Y, Kondo E, Yamauchi A, Sato H, Sumardika IW, Chen Y, Yamamoto KI, Murata H, Toyooka S, Nishibori M, Sakaguchi M	4. 巻 10
2. 論文標題 Embigin Promotes Prostate Cancer Progression by S100A4-Dependent and-Independent Mechanisms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers10070239	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 Murata H, Khine CC, Nishikawa A, Yamamoto KI, Kinoshita R, Sakaguchi M	4. 巻 293
2. 論文標題 c-Jun N-terminal kinase (JNK)-mediated phosphorylation of SARM1 regulates NAD(+) cleavage activity to inhibit mitochondrial respiration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 18933-18943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.004578	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 Kinoshita R, Sato H, Yamauchi A, Takahashi Y, Inoue Y, Sumardika IW, Chen Y, Tomonobu N, Araki K, Shien K, Tomida S, Torigoe H, Namba K, Kurihara E, Ogoshi Y, Murata H, Yamamoto KI, Futami J, Putranto EW, Ruma IMW, Yamamoto H, Soh J, Hibino T, Nishibori M, Kondo E, Toyooka S, Sakaguchi M	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Newly developed anti-S100A8/A9 monoclonal antibody efficiently prevents lung tropic cancer metastasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.31982	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 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 木下理恵、友信奈保子、山内明、枝園和彦、富田秀太、豊岡伸一、近藤英作、阪口政清
2. 発表標題 Novel therapeutic approach based on S100A8/A9-mediated organ tropic cancer metastasis
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rie Kinoshita, Hiroki Sato, Akira Yamauchi, Yuta Takahashi, Yusuke Inoue, I Wayan Sumardika, Youyi Chen, Nahoko Tomonobu, Kota Araki, Junichiro Futami, Endy Widya Putranto, I.Made Winarsa Ruma, Hiromasa Yamamoto, Junichi Soh, Toshihiko Hibino, Masahiro Nishibori, Eisaku Kondo, Shinichi Toyooka, Masakiyo Sakaguchi
2. 発表標題 Development of exSSSRs(extracellular S100 soil sensor receptors)-Fc fusion proteins and S100A8/A9 antibody for suppression of cancer metastasis
3. 学会等名 第9回International DAMPs and Alarmins Symposium (9th iDEAs) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木下理恵、山内明、枝園和彦、富田秀太、豊岡伸一、近藤英作、阪口政清
2. 発表標題 Development of a novel S100A8/A9 neutralizing monoclonal antibody for suppression of cancer metastasis
3. 学会等名 日本癌学会
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
---------------------------	-----------------------	----

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