

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10292

研究課題名(和文) 口腔がん幹細胞標的ワクチンを主体とした個別化・複合がん免疫療法の開発

研究課題名(英文) Personalized combination immunotherapy targeting cancer stem cells in oral cancer

研究代表者

宮崎 晃亘 (Miyazaki, Akihiro)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：10305237

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)：口腔扁平上皮癌(OSCC)の腫瘍浸潤先端部(IF)におけるHLA class Iの発現、腫瘍中心部(TCe)の実質におけるFoxP3陽性T細胞、IFとTCeの間質におけるCD45RO陽性T細胞の存在が予後予測因子として抽出された。OSCC細胞株とHLA-A24拘束性細胞傷害性CTLのペアを樹立した。OR7C1が口腔がん幹細胞に選択的に発現し、治療抵抗性のがん幹細胞に対する免疫療法の有力候補と考えられた。CDDP処理によりOSCC細胞上のPD-L1発現が亢進し、HSF1-HSP90軸が重要な役割を果たすことを明らかにした。殺細胞性抗がん薬との複合免疫療法が有効であ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

がん特異的免疫応答を誘導するペプチドワクチンの開発はがん免疫療法の根幹をなす重要な課題である。がん幹細胞を標的とした免疫療法の開発や免疫逃避機構の解明など多方面での研究開発を進めることにより、作用機序の異なる複数の免疫療法や化学療法を組み合わせた併用療法の臨床応用が可能になるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Analyzing the expression levels of immune competent cells at the tumor center (TCe) and the invasive front (IF) of oral squamous cell carcinoma (OSCC), we found the expression of human leukocyte antigen (HLA) class I at the IF and the presence of transcriptional factor FoxP3 T cells in the TCe parenchyma and CD45RO+ T cells in the IF and TCe stroma could be prognostic markers for OSCC. We established multiple HLA-A24-restricted OSCC cell lines and autologous cytotoxic T lymphocyte (CTL) pairs. We identified the olfactory receptor family 7 subfamily C member 1 gene as preferentially expressed in oral cancer stem cells (CSCs), making it a potential candidate for immunotherapy of treatment-resistant CSCs. We demonstrated that treatment with cis-diammine dichloroplatinum (II) enhanced the expression of PD-L1 in OSCC cells, with the HSF1-HSP90 axis playing an important role. These results substantially contribute to combining cytotoxic chemotherapeutics and immunotherapy.

研究分野：口腔がん

キーワード：がん免疫療法 口腔がん 免疫逃避機構 免疫チェックポイント阻害薬 シスプラチン がん幹細胞特異抗原

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん特異的免疫応答を誘導するがんペプチドワクチン療法の開発はがん免疫の根幹をなす重要な課題である。がん幹細胞を標的としたペプチドワクチン療法の開発や免疫逃避機構の解明など多方面での研究開発を進めることにより、作用機序の異なる複数の免疫療法や化学療法を組み合わせた併用療法の臨床応用が可能になるものと考えられる。一方、免疫チェックポイント阻害薬は免疫抑制反応を解除して従来の細胞傷害性T細胞の機能を回復させて抗腫瘍効果を発揮する。しかしながら、生体内の腫瘍微小環境(TME)における抗腫瘍免疫応答には各種免疫担当細胞が複雑に関与していると考えられ、実臨床において免疫チェックポイント阻害薬単独の奏効割合は2、3割程度しか得られないことが明らかとなっている。しかしながら、実臨床で使える治療効果を予測する有用なバイオマーカーの出現はみることなく、その開発が重要な課題となっている。

2. 研究の目的

従来の治療に抵抗性を示し、臨床上再発・転移の主要因として患者予後を大きく左右すると考えられるがん幹細胞を標的とした免疫療法の開発を主軸に、口腔癌に対する個別化・複合がん免疫療法の基盤確立および有望なバイオマーカーの開発を目的とした。

3. 研究の方法

(1)各種免疫担当細胞のTMEにおける発現と臨床的意義の検討

口腔癌手術症例137例を対象とし、癌細胞に発現するHLA class Iおよび癌浸潤先端部のCD8、CD4、FoxP3、CD45Roの発現状況を免疫組織化学染色で検討した。HLA class Iは、腫瘍浸潤先端部(invasive front: IF)および腫瘍中心部(tumor center: TCe)の計2箇所を観察し、高発現群(>50%)、低発現群(5~50%)、欠失群(<5%)の3群に分類して評価した。また、CD8、CD4、FoxP3、CD45Roは、IFの間質・実質およびTCeの間質・実質の計4箇所を観察し、高発現群および低発現群の2群に分類して評価した。

(2)口腔がん細胞株の樹立、口腔がん幹細胞の分離・同定

口腔がん患者から末梢血や手術あるいは生検によって得られた組織を一部採取し、口腔がん幹細胞に発現している抗原分子の分離・同定ならびに機能解析を行った。

(3)既知のがん幹細胞特異抗原の口腔がん免疫療法への応用

大腸がんで分離同定された既知のがん幹細胞関連遺伝子について、免疫組織染色で発現状況を確認した。そのうちOR7C1についてRNAシーケンスデータベース解析を行った。また、CD44マーカーで分離した口腔がん幹細胞集団におけるOR7C1遺伝子の発現、がん幹細胞特異抗原を用いた口腔がん免疫療法の可能性について検討した。

(4)殺細胞性抗がん薬が免疫チェックポイント分子の発現に及ぼす影響の解明

口腔がん細胞株HSC-2をシスプラチン10 μ M存在下で24時間培養し、PD-L1の発現を免疫蛍光染色、フローサイトメーター、定量的リアルタイムPCR、ウエスタンブロットにて解析した。次に、熱ショック転写因子1(HSF1)をshRNAでノックダウンし、シスプラチン処理によるPD-L1発現への影響について検討するとともに、分子シャペロンHSP90阻害によるPD-L1発現への影響についても検討した。また、ネオアンチゲンAP2S1をトランスフェクションしたHSC-2にシスプラチン処理を行い、AP2S1特異的なCTLとの反応をIFN γ ELISpotアッセイにより検討した。

4. 研究成果

(1)HLA class Iの発現は、IFにおいて高発現群:72例(52.6%)、低発現群:44例(32.1%)、欠失群:21例(15.3%)、TCeにおいて高発現群:48例(35.0%)、低発現群:58例(42.4%)、欠失群:31例(22.6%)であり、TCeと比較してIFにおいてHLA class Iの高発現症例が多いことが示された。また、CD8陽性T細胞とがん細胞上のHLA class I発現との関係について検討したところ、IFにおいてCD8陽性T細胞とHLA class Iの発現レベルに正の相関を認めた。5年全生存率(5-OS)は、IFにおいて高発現群が低発現群・欠失群より有意に高く(90.3% vs 79.5% vs 66.7%; p=0.03)、TCeにおいては有意差を認めなかった。単変量解析で有意差を認めた各臨床病理学的因子について多変量解析を行ったところ、IFにおけるHLA class Iの発現が5-OSの独立因子となった(ハザード比0.44、95%信頼区間0.20- 0.93、p=0.02)。

IFの実質におけるCD8陽性T細胞やFoxP3陽性T細胞の高発現群は、低発現群と比較して5-OSの有意な延長が示された(CD8: 94.0% vs 77.0%、p=0.009、FoxP3: 91.7% vs 73.8%、p=0.006)。IFの実質におけるCD8陽性T細胞やFoxP3陽性T細胞の発現は、癌免疫監視機構において重要な役割を担っていると考えられ、有用な予後予測バイオマーカーとなり得ることが示唆された。今回、口腔癌において陽性とされたFoxP3陽性T細胞は制御性T細胞(Treg)としての本来の機

能を有していない細胞群と考えられ、更なる解析が必要と考えられた。また、IF および TCe の腫瘍間質における CD45Ro 陽性 T 細胞の高発現群の 5-OS が有意に高いことが明らかとなった (94.4% vs 72.9%、 $p<0.001$ 、94.4% vs 72.9%、 $p<0.001$)。FoxP3 陽性 T 細胞あるいは CD45Ro 陽性 T 細胞はバイオマーカーとして有用であることが明らかとなった。単変量解析で有意差を認めた各臨床病理学的因子について多変量解析を行ったところ、IF の実質における CD8 陽性 T 細胞および FoxP3 陽性 T 細胞の発現は 5-OS の独立した予後因子であった。また IF および TCe の間質における CD45Ro 陽性 T 細胞の発現は 5-OS の独立した予後因子であった。IF および TCe の間質における CD45Ro 陽性 T 細胞はメモリー T 細胞として獲得免疫機能を発揮していると考えられた。今後、より効果的な免疫療法の開発には、これらの免疫逃避に関与する分子の制御が重要と考えられた。

(2) 口腔癌手術検体から新規口腔癌細胞株 10 株を樹立した。それらを免疫不全マウスの皮下に移植し、HLA class I を発現する扁平上皮癌であることを確認した。細胞株由来患者末梢血から末梢血単核球 (PBMC) を、手術検体から腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) をそれぞれ分離し、PBMC から自家癌特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導に成功した。また、口腔癌幹細胞に優位な遺伝子発現を認める複数の遺伝子を同定し、非癌幹細胞と比較して優位に細胞傷害性を示す CTL の誘導に成功した。

(3) OR7C1 は口腔がん組織において大腸がん組織よりもさらに高い発現量を示し、正常組織においては発現していないことが明らかとなった。また、口腔がん幹細胞集団において OR7C1 が有意に発現していることが明らかとなった。さらに、HLA-A24 に提示される OR7C1 合成ペプチドを用いて PBMC を刺激したところ、口腔がん幹細胞を特異的に認識、傷害する CTL の誘導が可能であった。OR7C1 は新規の口腔がん幹細胞特異抗原であり、がんペプチドワクチンの有力な候補と考えられた。

(4) シスプラチン処理により HSC-2 上の PD-L1 発現が有意に亢進することを見出し、CTL の IFN 産生が抑制されることを確認した。また、HSF1 のノックダウンおよび HSP90 阻害でシスプラチン処理による PD-L1 の発現亢進がキャンセルされることを確認した。シスプラチンによる細胞ストレスが HSF1 の活性化と HSP90 の誘導を促し、HSP90 が PD-L1 と直接結合して口腔癌細胞表面の PD-L1 発現を亢進させることで免疫逃避に関与している可能性が明らかとなった。IFN ELISpot アッセイでは、PD-1 高発現の AP2S1 特異的 TCR-T 細胞においてシスプラチン処理した AP2S1 安定発現株に対する IFN 産生細胞数が減少した。さらに、シスプラチン処理した AP2S1 安定発現株とニボルマブで阻害した PD-1 高発現の AP2S1 特異的 TCR-T 細胞との間では、減少した IFN 産生細胞数が増加した。化学療法と免疫療法の複合療法が抗腫瘍効果を増強させ、口腔癌治療に有効である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sasaya T, Kubo T, Murata K, Mizue Y, Sasaki K, Yanagawa J, Imagawa M, Kato H, Tsukahara T, Kanaseki T, Tamura Y, Miyazaki A, Hirohashi Y, Torigoe T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Cisplatin-induced HSF1-HSP90 axis enhances the expression of functional PD-L1 in oral squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Med	6. 最初と最後の頁 4605-4615
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.5310	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 Koike K, Nishiyama K, Dehari H, Ogi K, Sasaki T, Shimizu S, Sasaya T, Tsuchihashi K, Sonoda T, Hasegawa T, Hiratsuka H, Miyazaki A.	4. 巻 41
2. 論文標題 Prognostic value of CD45Ro+ T-cell expression in patients with oral squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 4415-4522
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancers.15262	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 Koike K, Dehari H, Ogi K, Shimizu S, Nishiyama K, Sonoda T, Sasaki T, Sasaya T, Tsuchihashi K, Hasegawa T, Torigoe T, Hiratsuka H, Miyazaki A	4. 巻 15
2. 論文標題 Prognostic value of FoxP3 and CTLA-4 expression in patients with oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0237465
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0237465	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 宮崎晃亘、荻 和宏、小池和茂、岡本準也、出張裕也、中井裕美	4. 巻 3
2. 論文標題 口腔癌に対する免疫療法：個別化・複合免疫療法の臨床応用に向けての研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 75-79
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 Tsuchihashi K, Nakatsugawa M, Kobayashi J, Sasaya T, Morita R, Kubo T, Kanaseki T, Tsukahara T, Asanuma H, Hasegawa T, Hirano H, Miyazaki A, Hirohashi Y, Torigoe T	4. 巻 40
2. 論文標題 Borderline Microenvironment Fibrosis Is a Novel Poor Prognostic Marker of Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 4319 ~ 4326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14434	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 Ogi K, Kobayashi J, Nakagaki T, Okamoto J, Koike K, Hirokawa N, Someya M, Sakamoto H, Takada K, Tokino T, Sasaki Y, Hiratsuka H, Miyazaki A	4. 巻 102
2. 論文標題 Chemotherapy after progression on nivolumab is essential for responders with genetic alterations of driver gene: Review of two recurrent/metastatic oral squamous cell carcinoma patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Oncol	6. 最初と最後の頁 104509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.oraloncology.2019.104509	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 Koike K, Dehari H, Shimizu S, Nishiyama K, Sonoda T, Ogi K, Kobayashi J, Sasaki T, Sasaya T, Tsuchihashi K, Tsukahara T, Hasegawa T, Torigoe T, Hiratsuka H, Miyazaki A	4. 巻 111
2. 論文標題 Prognostic value of HLA class expression in patients with oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 1491-1499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14388	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19件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 笹谷 聖, 久保輝文, 廣橋良彦, 加藤大貴, 鳥越俊彦, 宮崎晃巨
2. 発表標題 シスプラチンは HSF1 および HSP90 を介して口腔扁平上皮癌細胞上の PD-L1 発現を誘導する
3. 学会等名 第58回日本口腔組織培養学会学術大会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笹谷 聖, 廣橋良彦, 久保輝文, 宮崎晃巨, 鳥越俊彦
2. 発表標題 シスプラチンによるHSF1およびHSP90を介した口腔扁平上皮癌細胞上のPD-L1誘導機構の解明
3. 学会等名 第26回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笹谷 聖, 廣橋良彦, 久保輝文, 佐々木敬則, 土橋 恵, 加藤大貴, 鳥越俊彦, 宮崎晃巨
2. 発表標題 シスプラチンはHSF1の活性化とHSP90の誘導を介して口腔扁平上皮癌細胞上のPD-L1発現を亢進させCTL機能を抑制する
3. 学会等名 第43回日本癌免疫外科研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小池和茂, 出張裕也, 荻 和弘, 西山廣陽, 井嶋翔吾, 宮崎晃巨
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌におけるHLA class Ⅱ の発現に関する予後因子としての有用性の検討
3. 学会等名 第75回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小池和茂, 出張裕也, 荻 和弘, 西山廣陽, 佐々木敬則, 笹谷 聖, 土橋 恵, 塚原智英, 鳥越俊彦, 宮崎晃巨
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌におけるHLA class Ⅱ および腫瘍浸潤リンパ球発現の予後因子としての有用性の検討
3. 学会等名 第42回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小池和茂、西山廣陽、出張裕也、荻 和弘、笹谷 聖、土橋 恵、畠中柚衣、関口翔平、宮崎晃巨
2. 発表標題 口腔癌患者における免疫担当細胞の発現と予後との関連性についての検討
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹谷 聖、廣橋良彦、久保輝文、宮崎晃巨、鳥越俊彦
2. 発表標題 シスプラチンは口腔扁平上皮癌細胞上のPD-L1発現を誘導しCTL機能を抑制する
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹谷 聖、廣橋良彦、久保輝文、宮崎晃巨、鳥越俊彦
2. 発表標題 シスプラチンおよび放射線は口腔扁平上皮癌細胞上のPD-L1発現を誘導しCTL機能を抑制する
3. 学会等名 第25回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹谷 聖、廣橋良彦、久保輝文、宮崎晃巨、鳥越俊彦
2. 発表標題 シスプラチンはHSF1の活性化とHSP90の誘導を介して口腔扁平上皮癌細胞上のPD-L1発現を亢進させる
3. 学会等名 第15回日本臨床ストレス応答学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小池和茂、出張裕也、西山廣陽、荻 和弘、笹谷 聖、土橋 恵、畠中柚衣、塚原 智英、鳥越 俊彦、宮崎 晃巨
2. 発表標題 Prognostic impact of HLA class I expression and its association with CD8+T-cell density in oral squamous cell carcinoma
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小池和茂、出張裕也、荻 和弘、西山廣陽、佐々木敬則、土橋 恵、笹谷 聖、中井裕美、岡本準也、宮崎晃巨
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌患者における腫瘍浸潤リンパ球の局在と予後との関連性についての研究
3. 学会等名 第65回（公社）日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本準也、江口大和、小池 和茂、都倉堯明、佐々木敬則、荻 和弘、小林淳一、沖田美千子、針谷靖史、宮崎晃巨
2. 発表標題 Pembrolizumabをが著効した多発肺転移を伴う進行再発上顎歯肉癌の1例
3. 学会等名 第65回（公社）日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本準也、土橋 恵、加藤大貴、都倉堯明、小林淳一、沖田美千子、針谷靖史、宮崎晃巨
2. 発表標題 再発・遠隔転移口腔癌に対してPembrolizumabを使用した2例
3. 学会等名 第39回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹谷 聖、土橋 恵、岡本準也、加藤大貴、中井裕美、宮崎晃巨
2. 発表標題 シスプラチンおよび放射線は口腔扁平上皮癌細胞上のPD-L1発現を誘導する
3. 学会等名 第39回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土橋 恵、岡本準也、笹谷 聖、加藤大貴、中井裕美、宮崎晃巨
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における病理組織学的新規予後規定因子の検討
3. 学会等名 第39回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小池和茂, 清水翔太, 荻 和弘, 都倉堯明, 西山廣陽, 宮崎晃巨
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌における制御性T細胞の発現に関する免疫組織化学的検討
3. 学会等名 第73回NPO法人 日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazushige Koike, Hironari Dehari, Kazuhiro Ogi, Shota Shimizu, Junichi Kobayashi, Koyo Nishiyama, Kei Tsuchihashi, Yui Hatanaka, Akihiro Miyazaki
2. 発表標題 Immunohistochemical study on the expression of regulatory T cells in oral squamous cell carcinoma
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本 昇, 宮崎晃巨, 仲宗根敏幸, 西原一秀, 荻 和弘, 出張裕也
2. 発表標題 HLAリガンドーム解析による新規がん幹細胞抗原ペプチドの同定と腫瘍ワクチンへの応用
3. 学会等名 第64回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本準也, 小林淳一, 中井裕美, 土橋 恵, 清水翔太, 荻 和弘, 宮崎晃巨
2. 発表標題 再発・転移頭頸部癌に対しNivolumabを使用した9例の検討
3. 学会等名 第38回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2020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	中井 裕美 (Nakai Hiromi) (80792126)	札幌医科大学・医学部・研究員 (20101)	
研究分担者	小林 淳一 (Kobayashi Jyunichi) (80404739)	札幌医科大学・医学部・訪問研究員 (20101)	
研究分担者	土橋 恵 (Tsuchihashi Kei) (50815264)	札幌医科大学・医学部・研究員 (20101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	宮本 昇 (Miyamoto Sho) (80749565)	琉球大学・医学部附属病院・助教 (18001)	
研究分担者	笹谷 聖 (Sasaya Takashi) (10815715)	札幌医科大学・医学部・研究員 (20101)	
研究分担者	岡本 準也 (Okamoto Jyuya) (10749592)	札幌医科大学・医学部・訪問研究員 (20101)	

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