

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 2 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17519

研究課題名（和文）難治性心臓病を標的とした新規リンパ管新生療法の開発研究

研究課題名（英文）Research and development of novel therapeutic lymphangiogenesis targeting refractory heart disease

研究代表者

清水 優樹（Shimizu, Yuuki）

名古屋大学・医学系研究科・助教

研究者番号：90801887

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）：我々は、新たに確立したマウス心臓リンパ管切除モデルにおいて、慢性的な心臓リンパ管の機能低下が形態変化に続いて心機能に与える影響を検討した。野生型マウスにおける心臓リンパ管切除は、炎症細胞の蓄積、線維性変化、心肥大を誘発し拡張心機能障害が認められた。さらに、高脂肪食負荷はこれらの反応を悪化させた。一方、治療的リンパ管新生は、リンパ管機能不全後の炎症反応、線維蓄積、心肥大を改善し、結果として拡張機能不全の保護効果をもたらした。本研究において今回得られたデータは、心臓リンパ管が、生理的および病的な環境において、心臓のホメオスタシスと心機能の維持に重要な役割を担っていることを示唆するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心筋梗塞をはじめとした、心血管病は世界の死因第1位を占め、さらなる病態の解明とその対策は急務である。リンパ管は血管と同様に全身の臓器に存在する脈管であり、その主要な機能としては、蛋白質や免疫細胞等を含む“リンパ液”を、細胞間の組織間質からドレナージしリンパ節などを經由しながら静脈循環に戻す回路の役割を担っている。従って、リンパ管を含む“リンパ管系システム”は、組織間隙のホメオスタシスの維持や、免疫の監視機構としての重要な働きを行う中心的な器官の一つである。今回、心臓リンパ管を標的にすることにより、心臓病発症や進展を予防する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We investigated the impact of chronic LV impairment on cardiac function following morphological changes in a newly established murine cardiac LV ablation model. LV ablation in wild-type (WT) mice induced the accumulation of inflammatory cells, fibrotic change, and cardiac hypertrophy in the heart. The diastolic function was reduced after LV ablation. Additionally, a high-fat diet deteriorated these responses. In contrast, therapeutic lymphangiogenesis after LV dysfunction ameliorated the inflammatory reaction, fibrotic apposition, and cardiac hypertrophy, resulting in the protective effect on diastolic dysfunction. Our data suggest that cardiac LV plays a crucial role in the maintenance of heart homeostasis and cardiac function both in the physiological and pathological settings.

研究分野：血管生物学

キーワード：心臓リンパ管 炎症 線維化 心肥大 拡張障害

1. 研究開始当初の背景

血管およびリンパ管は全身に広く存在し、生体においては生命活動維持の為に必須の存在である(ノックアウトマウスによる血管あるいはリンパ管形成不全はいずれも胎生致死となる)。また、生後において、これら脈管の機能不全が生じると、血液循環あるいはリンパ循環が障害され、臓器障害や組織ホメオスタシスの破綻などに至る。一方、心筋梗塞をはじめとした、心血管病に関しては世界の死因第1位を占め、さらなる病態の解明とその対策は急務である。リンパ管は血管と同様に全身の臓器に存在する脈管であり、その主要な機能としては、蛋白質や免疫細胞等を含む“リンパ液”を、細胞間の組織間質からドレナージしリンパ節などを経路しながら静脈循環に戻す回路の役割を担っている。従って、リンパ管を含む“リンパ管系システム”は、組織間隙のホメオスタシスの維持や、免疫の監視機構としての重要な働きを行う中心的な器官の一つであると言える。しかしながら、脆弱な脈管であり同定困難という理由などにより「血管研究」に比して「リンパ管研究」は大きく遅れをとっていた。2000年代初頭のLYVE1, Podoplanin, Prox1などの特異的マーカーの発見や遺伝子改変マウスの解析研究が、リンパ管研究のブレークスルーとなった。しかしながら、癌のリンパ節転移、感染時のリンパ節腫脹などが従来からリンパ系システム関連で直面する臨床的克服課題と考えられ、それゆえ、以降も研究面では主に「腫瘍分野」あるいは「免疫分野」において盛んであった。一方で、心血管病におけるリンパ管の役割に関しては、いまだに十分解明されていない。

2. 研究の目的

炎症反応の増強が心不全発症過程におけるリモデリングの悪化および機能不全をもたらすことは報告されている。リンパ管系が間質ホメオスタシスを維持し、局所炎症細胞の改善をすることを考えると、心臓リンパ管系の機能喪失は、各種心臓病において誘導される炎症反応を遷延させ、さらには心不全の発症を促進する可能性があると思像される。従って、我々は、病態心におけるリンパ管システム調整により、心臓病発症を改善させることができると仮説を立てた。心臓リンパ管の生理学的状況下および心不全発症過程での役割の解明を本研究の目的とした。

3. 研究の方法

心臓リンパ機能障害を模倣するために、心臓リンパ管切除の新しいモデルマウスを作成した。また、60%脂肪食モデルを用いて、高カロリーがリンパ機能障害下での心臓病の進行に及ぼす影響を検証した。心臓MRIとfluorescein isothiocyanate (FITC)-dextran 実験の両方を用いて、心臓の浮腫とリンパドレナージ能力を評価した。組織学的解析では、小麦胚芽アグルチニン染色、マツソントリクローム染色、F4/80染色により、それぞれ心筋細胞の大きさ、線維化、炎症について検討した。心機能障害の検出には、心臓超音波検査を用いた。生物学的メカニズムの研究では、RT-qPCRとELISAアッセイなどを行った。

4. 研究成果

新規心臓リンパ節機能障害モデルマウスの樹立

心尖部へ色素を注入した後の一連の心臓リンパ液の排出の様子を観察した。IVIS解析により、心尖部に注入したFITC-デキストランも同様に排出されることが確認された。エバンスブルー色素は、2本の集合リンパ管を経て、前側の心房下で別々に合流し、1本の大きな幹になるところを追跡した。もう一つのリンパ管は心臓の後側で検出された。両側の心臓集合リンパ管は、すべて切除した。リンパ管切除が、マウス心筋損傷モデルやマウス心筋梗塞モデルのような顕著なST上昇の急性心筋損傷を誘発しないことを確認した。本法で心臓リンパ管を切除した後、リンパ液は排液障害により心臓内に貯留し、MRIのT2画像で高輝度領域として観察された。機能的な評価として、リンパ管切除後に心臓組織のリンパドレナージ能力が低下していることを確認した。この手術の結果、心臓リンパ管切除後42日目の心臓の大きさは、偽手術群より大きくなった。心臓リンパ管切除群は、POD42において偽手術群と比較して心臓重量が有意に増加した。さらに、高脂肪食(HFD)誘発心筋症モデルは心臓重量が重くなるが、心臓リンパ管切除によりそれらの反応を悪化させることがわかった。

リンパ管の切除は、炎症細胞の蓄積、線維性変化、心臓の肥大を誘発する。

次に、心臓の病理学的変化を組織学的に評価した。組織学的解析により、心臓リンパ管切除は心筋にマクロファージの集積を誘導することが示された。さらに、心臓リンパ管切除後の

POD42の心臓リンパ機能障害に反応して、心臓の線維化が誘発された。これらの変化は、HFD誘発心筋症という病態によって増強される。その結果、心筋細胞は、心筋細胞の断面積と周囲長で評価される肥大化した変化を示し、この反応はHFDによって悪化した。

リンパ機能障害下の高脂肪食は、心臓の炎症、線維化、肥大化反応を増大させる。

過剰な炎症は組織浮腫の要因の一つであり、線維化を誘発する可能性もあることから、次に心臓における炎症性および線維化促進性シグナルの発現を評価した。

qPCRにより、傷害後のPOD42において、心臓リンパ管切除群ではTNF- α 、IL1- β 、IL6などの炎症因子の発現が上昇した。さらに、これらの炎症反応は、HFD群下のリンパ管切除群で増強された。線維化促進因子であるCOL1A1、TGF- β 、Postnの発現がリンパ管切除群で上昇し、その反応がHFD下のリンパ管切除群で増強されたことを示している。続いて、心筋細胞における肥大関連分子として知られる α -MHC、TRPC6、ECAN-1、CT-1の発現を検証した。心筋リンパ機能障害下の α -MHC、TRPC6、ECAN-1、CT-1の発現がリンパ管切除群で上昇したことが示される。さらに、L+H群ではこれらの反応が増強された。

心臓のリンパ機能障害は、生理的にも病理的にも心臓の拡張機能障害につながる。

リンパ管切除後のこれらの組織学的変化が心機能に影響を及ぼしているかどうかを調べるために、超音波心エコー図によって収縮機能と拡張機能の両方を評価した。POD42における各群の代表的なMモード画像である。左心室(LV)駆出率(EF)の収縮機能は各群間で変化は見られなかったが、壁厚はリンパ管切除群で増加し、その変化はL+H群で悪化した。一方、E/A、E/e'で評価した拡張機能は、リンパ管切除群でともに低下した。さらに、L+H群は、HFD群やリンパ管切除群と比較して、POD42において顕著な拡張機能障害を示した。

ADRCの移植は、リンパ管形成の促進を介して心肥大を減弱させる。

脂肪組織由来間葉系前駆細胞(ADRC)は、複数の損傷した組織でリンパ管形成の能力を実証しているため、次に、ADRC移植による心臓リンパ機能の改善が、このモデルで心肥大の抑制につながるかどうかを検証した。L+H群におけるリンパ希薄化がADRC移植によって回復したことを示しており、リンパ管形成後に拡張したリンパ管腔(すなわち、リンパ液の鬱滞)が改善したことを示す証拠である。ADRCによるリンパ管形成の増強は、炎症クリアランスおよび抗線維化変化に続き、心臓サイズおよび心臓重量の点で心臓リンパ機能不全誘発性心臓肥大を改善した。その結果、ADRC移植群では心筋細胞の肥大化形態変化が抑制された。

ADRCによる心臓リンパ管形成は、病理学的反応を改善する。

心臓の炎症反応(TNF- α 、IL1- β 、IL6)が、心臓リンパ傷害への反応において有意に上昇することを明らかにした。逆に、それらのマーカーの発現は、POD42におけるADRCの移植によるリンパ管形成の増強によって改善された。COL1A1、TGF- β 、Postnなどの心臓リンパ管切除により上昇した線維化促進因子も、LH+ADRC群ではリンパ管新生の増強により抑制された。また、心機能障害によって誘導される α -MHC、TRPC6、ECAN-1、CT-1などの心肥大シグナルは、リンパ管形成の増強によって改善された。以上のことから、心臓のリンパ機能障害は、炎症、線維形成、心肥大を促進し、治療的リンパ管形成によって回復することがわかった。

心臓リンパ機能障害に対する治療的リンパ管形成は、拡張機能障害に対する心筋保護効果を示す。

最後に、心臓リンパ機能障害による心臓拡張機能障害が治療用リンパ管形成によって改善されるかどうかを検証した。収縮機能は、このモデルにおけるPOD28での心臓リンパ機能の影響に関係なく、顕著な変化を示さなかった。一方、壁厚はL+H群で肥大化した変化を示したが、これはADRC移植による心臓リンパ機能の回復によって減少した。POD28での心臓リンパ管切除に反応して血漿BNPレベルが上昇したが、治療的リンパ管形成は、心不全のそのバイオマーカーを改善した。さらに、E/AおよびE/e'で評価される拡張機能が心臓リンパ機能障害下で低下していることを示し、これは治療的リンパ管形成によって抑制される可能性があることを明らかにした。

以上のように、本研究では、心臓リンパ機能障害の新しいマウスモデルを確立し、生理的および病的な環境において、心臓の恒常性と機能を維持するために心臓リンパ管が重要な役割を担っていることが示唆された。また、今回の研究から得られた成果をもとに、今後は引き続き中型動物などでも検証し、臨床応用を見据えたトランスレーショナルリサーチに繋げていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Shimizu Y, Kondo K, Fukumoto Y, Takamura M, Inoue T, Nagata T, Akashi YJ, Yamada Y, Kuwahara K, Kobayashi Y, Shibata R, Murohara T, and on behalf of the T-AMTG	4. 巻 2
2. 論文標題 Rationale and Design of Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation Using Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients With Critical Limb Ischemia TACT-ADRC Multicenter Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 531-535
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circrep.CR-20-0055	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 Katagiri T, Kondo K, Shibata R, Hayashida R, Shintani S, Yamaguchi S, Shimizu Y, Unno K, Kikuchi R, Kodama A, Takanari K, Kamei Y, Komori K, Murohara T.	4. 巻 29
2. 論文標題 Therapeutic angiogenesis using autologous adipose-derived regenerative cells in patients with critical limb ischaemia in Japan: a clinical pilot study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16045-16045
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-73096-y	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 J, Shimizu Y, Tsuzuki K, Pu Z, Narita S, Yamaguchi S, Katagiri T, Iwata E, Masutomi T, Fujikawa Y, Shibata R, Murohara T	4. 巻 320
2. 論文標題 No influence on tumor growth by intramuscular injection of adipose-derived regenerative cells: safety evaluation of therapeutic angiogenesis with cell therapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Physiol Heart Circ Physiol.	6. 最初と最後の頁 447-457
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpheart.00564.2020	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 Shimizu Y, Nicholson CK, Polavarapu R, Pantner Y, Husain A, Naqvi N, Chin LS, Li L, Calvert JW.	4. 巻 9
2. 論文標題 Role of DJ-1 in Modulating Glycative Stress in Heart Failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e014691
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.119.014691	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 Eguchi S, Takefuji M, Sakaguchi T, Ishihama S, Mori Y, Tsuda T, Takikawa T, Yoshida T, Ohashi K, Shimizu Y, Hayashida R, Kondo K, Bando YK, Ouchi N, Murohara T.	4. 巻 295
2. 論文標題 Cardiomyocytes capture stem cell-derived, anti-apoptotic microRNA-214 via clathrin-mediated endocytosis in acute myocardial infarction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 11665-11674.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.007537	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 Sakaguchi T, Takefuji M, Wettschureck N, Hamaguchi T, Amano M, Kato K, Tsuda T, Eguchi S, Ishihama S, Mori Y, Yura Y, Yoshida T, Unno K, Okumura T, Ishii H, Shimizu Y, Bando YK, Ohashi K, Ouchi N, Enomoto A, Offermanns S, Kaibuchi K, Murohara T.	4. 巻 140
2. 論文標題 Protein Kinase N Promotes Stress-Induced Cardiac Dysfunction Through Phosphorylation of Myocardin-Related Transcription Factor A and Disruption of its Interaction with Actin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation.	6. 最初と最後の頁 1737-1752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041019	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 Pu Z, Shimizu Y, Tsuzuki K, Suzuki J, Hayashida R, Kondo K, Fujikawa Y, Unno K, Ohashi K, Takefuji M, Bando YK, Ouchi N, Calvert JW, Shibata R, Murohara T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Important Role of Concomitant Lymphangiogenesis for Reparative Angiogenesis in Hindlimb Ischemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol.	6. 最初と最後の頁 2006-2018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.121.316191	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 Fang L, Ohashi K, Otaka N, Ogawa H, Hiramatsu-Ito M, Kawanishi H, Bando YK, Shibata R, Shimizu Y, Kato K, Takikawa T, Ozaki Y, Takefuji M, Murohara T, Ouchi N.	4. 巻 -
2. 論文標題 Omentin attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in apolipoprotein-E knockout mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovasc Res.	6. 最初と最後の頁 cvab179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvab179.	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 Tsuzuki K, Shimizu Y, Suzuki J, Pu Z, Yamaguchi S, Fujikawa Y, Kato K, Ohashi K, Takefuji M, Bando YK, Ouchi N, Calvert JW, Shibata R, Murohara T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Adverse Effect of Circadian Rhythm Disorder on Reparative Angiogenesis in Hind Limb Ischemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e020896.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.121.020896.	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 Kato T, Kato K, Shimizu Y, Takefuji M, Murohara T.	4. 巻 83
2. 論文標題 Treatment with adipose-derived regenerative cells enhances ischemia-induced angiogenesis via exosomal microRNA delivery in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nagoya J Med Sci.	6. 最初と最後の頁 465-476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.83.3.465.	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 Pantner Y, Polavarapu R, Chin LS, Li L, Shimizu Y, Calvert JW.	4. 巻 11
2. 論文標題 DJ-1 attenuates the glycation of mitochondrial complex I and complex III in the post-ischemic heart.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 19408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-98722-1.	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 該当する

1. 著者名 Ishihama S, Yoshida S, Yoshida T, Mori Y, Ouchi N, Eguchi S, Sakaguchi T, Tsuda T, Kato K, Shimizu Y, Ohashi K, Okumura T, Bando YK, Yagyu H, Wettschreck N, Kubota N, Offermanns S, Kadowaki T, Murohara T, Takefuji M.	4. 巻 35
2. 論文標題 LPL/AQP7/GPD2 promotes glycerol metabolism under hypoxia and prevents cardiac dysfunction during ischemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 e22048.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.20210 0882R	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11件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 清水優樹 室原豊明
2. 発表標題 心血管病における組織リンパ管の役割とその治療応用（シンポジウム）
3. 学会等名 第44回日本リンパ学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水優樹 室原豊明
2. 発表標題 虚血部血管新生におけるリンパ管新生の役割（シンポジウム）
3. 学会等名 52回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水優樹 柴田玲 室原豊明
2. 発表標題 シンポジウム36 「下肢血管再生治療の最前線」
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Junya Suzuki, Yuuki Shimizu, Kazuhito Tsuzuki, Zhongyue Pu, Shukuro Yamaguchi, Rei Shibata, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 Safety Evaluation Of Therapeutic Angiogenesis With Adipose-derived Regenerative Cells For Ischemic Limb In A tumor Bearing Model
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhito Tsuzuki, Yuuki Shimizu, Zhongyue Pu, Junya Suzuki, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 Impact of circadian rhythm disorders on reparative angiogenesis
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhito Tsuzuki, Yuuki Shimizu, Zhongyue Pu, Junya Suzuki, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 The role of Cryptochrome in angiogenesis
3. 学会等名 BCVS 2020 Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水優樹
2. 発表標題 リンパ管増生と心筋リモデリング
3. 学会等名 第5回 日本心筋症研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水優樹
2. 発表標題 再生医学・医療
3. 学会等名 第51回日本臨床分子形態学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水優樹
2. 発表標題 シンポジウム ISHR会長特別企画
3. 学会等名 ISHR
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水優樹
2. 発表標題 シンポジウム 1 血管新生機構の解明と再生医療
3. 学会等名 JVBM0 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhongyue Pu, Yuuki Shimizu, Kazuhito Tsuzuki, Junya Suzuki, Toyoaki Murohara
2. 発表標題 Implantation of adipose-derived regenerative cells promotes coordinated angiogenesis and lymphangiogenesis in reparative hind limb ischemia model
3. 学会等名 American Heart Association Scientific session (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 清水優樹 都築一仁 室原豊明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エル・アイ・シー出版社	5. 総ページ数 -
3. 書名 疾患モデルの作成と利用 循環器疾患	

1. 著者名 都築一仁, 清水優樹, 柴田玲, 室原豊明	4. 発行年 2020年
2. 出版社 臨床透析	5. 総ページ数 -
3. 書名 透析患者PADの最前線	

〔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
---------	---------