

令和 6 年 9 月 24 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03459

研究課題名（和文）がん免疫におけるマクロファージの役割に関する包括的な理解と診断・治療への応用

研究課題名（英文）The significance of macrophages in anti-cancer immune responses

研究代表者

菰原 義弘（komohara, Yoshihiro）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・教授

研究者番号：40449921

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：様々な癌腫におけるマクロファージの役割を明らかにした。臓器横断的な研究により、腫瘍関連マクロファージががん免疫に対して抑制的に働くことを明らかにした。一方で、リンパ節に存在するマクロファージは抗原提示細胞として、がん免疫を賦活化させる役割があることが示唆された。腫瘍関連マクロファージとリンパ節洞マクロファージそれぞれの活性化を誘導する化合物の同定も行い、動物実験（前臨床試験により）、それらの抗腫瘍効果を実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

様々な癌腫におけるマクロファージの役割を明らかにした。臓器横断的な研究により、腫瘍関連マクロファージががん免疫に対して抑制的に働くことを明らかにした。一方で、リンパ節に存在するマクロファージは抗原提示細胞として、がん免疫を賦活化させる役割があることが示唆された。腫瘍関連マクロファージとリンパ節洞マクロファージそれぞれの活性化を誘導する化合物の同定も行い、動物実験（前臨床試験により）、それらの抗腫瘍効果を実証した。以上の成果は、新たながん免疫に関わる創薬につながる結果である。

研究成果の概要（英文）：The role of macrophages in various cancers was clarified. Through organ-transversal studies, it was revealed that tumor-associated macrophages act suppressively against cancer immunity. On the other hand, macrophages present in the lymph nodes were suggested to have a role in activating cancer immunity as antigen-presenting cells. The identification of compounds that induce the activation of both tumor-associated macrophages and lymph node sinus macrophages was also conducted, and their anti-tumor effects were demonstrated through animal experiments (preclinical trials).

研究分野：病理

キーワード：マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

免疫細胞のなかでもマクロファージ(組織球)は、ほぼ全ての臓器に存在しており、通常状態においても病原菌や死細胞を貪食することで免疫学的な恒常性を維持するための一翼を担っている。また、IL-6 や IL-1 β , TNF- α など様々なサイトカイン・ケモカインなどを分泌することで多くの疾患病態に関与している。抗原提示細胞としての作用もあり、免疫の誘導にも関与している。

悪性腫瘍・がん組織には多数の免疫細胞が浸潤しており、腫瘍内免疫微小環境を形成している。なかでもマクロファージは主役的な細胞である。腫瘍内のマクロファージは腫瘍随伴マクロファージ・TAM (Tumor Associated Macrophage) とも呼称されており、低酸素や高乳酸環境に加えてがん細胞が産生する様々な因子により腫瘍促進性の性質(Protumor phenotype あるいは M2-like)を有している。TAM から産生される様々な因子はがん細胞の活性化や血管新生、浸潤・転移、免疫抑制に関与する(下図)。また、化学療法や放射線療法、免疫療法に対する治療抵抗性獲得にも関わることが示唆されており、TAM の活性化や浸潤を制御する治療法の開発が試みられている。

近年、がん免疫療法が注目を集めている。これまで TAM は様々な免疫抑制因子を産生することでがんに対する免疫反応を阻害していると考えられてきた。TAM には PD-L1 や PD-L2 が発現しており、PD-1 阻害剤の臨床的有用性により TAM が有する免疫抑制活性の重要性が間接的に証明されたともいえる。その他、TAM は IL-10 や IDO、VISTA など多数の免疫抑制因子を産生しており、がん免疫誘導を阻害していることが示唆されている。

リンパ節はがん免疫サイクルに関わる重要な免疫器官である。従来はリンパ節における樹状細胞のみががん免疫誘導に関わっていると考えられてきたが、近年の研究で、リンパ節洞に存在するマクロファージ(Lymph node Sinus Macrophage, LySM と本文では呼称する)も抗原提示能を有しており、がん免疫誘導に重要な役割を演じていることが明らかとなりつつある。

このように、がん免疫を考えるうえではがん局所だけでなくリンパ節も含めた総合的理解が必要であり、マクロファージを基軸としたストーリーを提案した(前図: Komohara et al. *Cancer Sci* 2017, PMID: 28002629)。

元来、マクロファージは抗原提示細胞として研究されてきたが、樹状細胞の発見と共に抗原提示研究の主座がマクロファージから樹状細胞に移った経緯がある。マクロファージの活性化状態には、in vitro にて Toll 様受容体(TLR)リガンドあるいはインターフェロン(IFNs)で活性化されたもの(classical activation, M1)と、IL-4, IL-10 など Th2 タイプまたは抗炎症性因子によって活性化されたもの(alternative activation, M2)に分類されるという M1/M2 バランス理論が提唱されている。一般に、Th1 応答の傾向が強い場合には、抗腫瘍免疫応答が強く働いている一方、Th2 応答が起こっている場合、がんを排除する免疫反応は抑えられており免疫抑制傾向にあると考えられている。M1/M2 バランス理論はこの傾向を反映するとして多くの研究者に引用されてきたが、実際に M1 細胞と M2 細胞に分かれるわけではないので、それぞれのマーカーの強弱により M1-like あるいは M2-like といった表現の仕方が妥当であると思われる。TAM において M2 活性が強い場合、腫瘍促進性(Protumor activation)が強く TAM はがんの進展や治療抵抗性、免疫逃避に関与する。LySM において M1 活性が強い場合、抗原提示能が強く(antigen presentation) 更にはがん免疫が誘導されがんの進展抑制に関与する。この観点から TAM、LySM を考えると、マクロファージの M1/M2 活性を評価することや M1/M2 バランスを薬剤により調整することが出来れば、がん治療やがんの悪性度評価診断などに寄与することが出来ると考えている。

2. 研究の目的

一般的にがん・悪性腫瘍の微小環境には免疫細胞や線維芽細胞、血管内皮細胞など多数の宿主由来細胞が存在する。腫瘍内微小環境におけるマクロファージ(TAM)は腫瘍促進性 Protumor/抗炎症性の性質を有しており PD-L1 などの免疫抑制因子を発現している。所属リンパ節に存在するマクロファージ(LySM)は炎症性の性質を有し抗原提示能が強く「がん免疫」との関わりが示唆されている。本研究では TAM における PD-L1/PD-L2 発現とがん免疫の関連性を明らかにするとともに、Single-cell RNA sequence 等の新たな手法を用いて TAM における新たなサブタイプ解析やマーカー分子、腫瘍促進あるいは免疫抑制関連分子をの探索する。加えて LySM における新たな分子マーカーや免疫活性分子の探索を行う。更に TAM/LySM 双方の細胞を抗腫瘍性フェノタイプに誘導する化合物のスクリーニングにも取り組みたい。本研究でがん免疫病態の評価を目指した新たな微小環境診断マーカーを見出すとともに創薬への取り組みも行いたい。

3. 研究の方法

研究1) 56症例の肝芽腫(熊本大学と九州大学で手術された症例)において、マクロファージ(TAM)の役割を解析した。

研究2) 上記の肝芽腫症例において M-CSFR の発現を解析した。

研究3) 肺腺癌 231 症例で、TAM における PD-L1 発現を解析した

研究4) 肺腺癌(228 症例)と肺扁平上皮癌(103 症例)で SPP1/OPN の免疫染色を行った。

研究5) TAM が乳癌の増殖に関与している詳細なメカニズムに関して培養細胞を用いて解析した。

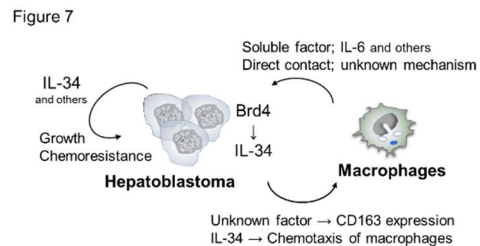
研究6) 乳癌における PD-L1 発現の詳細なメカニズムに関して培養細胞を用いて解析した。

研究7) 膠芽腫における IL-1 の増殖促進効果のメカニズムに関して培養細胞を用いて解析した。

4. 研究成果

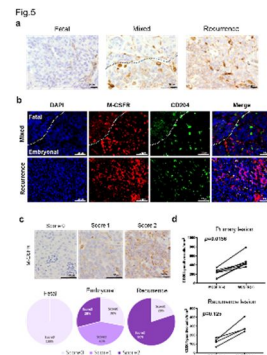
研究1) Cancer Med. 2022 Mar;11(6):1441-1453. PMID: 35132816

56 症例の肝芽腫(熊本大学と九州大学で手術された症例)において、マクロファージ(TAM)の役割を解析した。胎芽型成分に CD163 陽性 TAM が多くことや IL-34, Brd4 (IL-34 の上流遺伝子) が発現していることを見出した。マクロファージとの細胞間相互作用により肝芽腫細胞での IL-34 発現が誘導され、IL-34 は肝芽腫細胞の増殖や抗がん剤耐性に関与していた。IL-34 は TAM の遊走にも関わることが知られている。Brd4 阻害剤や IL-34 阻害剤が肝芽腫へも応用できる可能性を提唱した。肝芽腫における TAM 論文としては世界初。



研究2) Med Mol Morphol. 2022.PMID: 35597882

胎芽型成分に CD204 陽性 TAM が多くことや IL-34 の受容体である M-CSFR が発現していることを見出した。また再発病巣でも M-CSFR 発現亢進がみられた。マクロファージとの共培養によって肝芽腫細胞における M-CSFR 発現が増加した。興味深いことに直接接着により、より強い発現亢進がみられた。M-CSFR 高発現肝芽腫細胞株である HepG2 では M-CSFR 阻害剤によるアポトーシスが誘導された。肝芽腫における M-CSFR 阻害剤の有効性を提唱した。



研究3) Cancer Immunol Immunother. 2022 Mar 29;1-17. PMID: 35352168

肺腺癌 231 症例で、TAM における PD-L1 発現を解析したところ、EGFR 野生型において、PD-L1 高発現が予後不良であった。

PD-L1 を誘導するがん細胞由来因子を探索したところ、GM-CSF が STAT3 の活性化を通して TAM の PD-L1 発現を誘導していた。

がん細胞における GM-CSF は抗がん剤によって発現が増強された。

マウス実験で、抗 GM-CSF 抗体は TAM の浸潤を抑制し抗腫瘍免疫を賦活化させることで、抗腫瘍効果を発揮した。

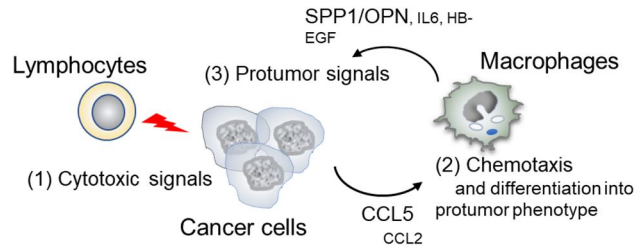
研究4) Cancers (Basel). 2022 Sep 8;14(18):4374. PMID: 36139536

肺腺癌(228 症例)と肺扁平上皮癌(103 症例)で SPP1/OPN の免疫染色を行った。SPP1 は癌細胞でも陽性になったが、TAM においても強い陽性像がみられた。癌細胞における SPP1 発現は予後と関連がなかったが、TAM における SPP1 発現は肺腺癌(EGFR 野生型)で予後不良と関係していた。培養実験において TAM 由来の SPP1 は癌細胞の増殖のみならず、抗がん剤への感受性を低下させた。抗がん剤耐性には BMI1 などさまざまな因子が関係していた。肺癌 TAM における SPP1 産生の意義を明らかにすることが出来た。また SPP1 は単球由来 TAM と組織在在 TAM の鑑別に有

用であることも示唆された。

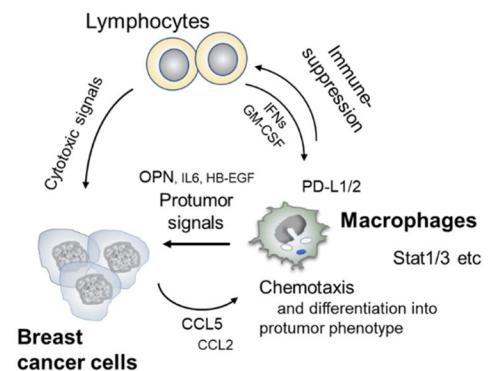
研究 5) Anticancer Res. 2021 Sep;41(9):4249-4258. PMID: 34475044

これまでの研究で TAM が乳癌の増殖に関与していることを免疫染色で明らかにしたが、その詳細なメカニズムは未解明であった。TCGA データベースの解析から、乳癌では、TAM が SPP1/OPN, HB-EGF, IL-6 等の腫瘍増殖因子を産生していた。培養実験から、SPP1/OPN は乳癌細胞の増殖を促進させた。がん細胞が産生する CCL2, CCL5 が TAM の遊走に関わっており、それらの発現はリンパ球による刺激で増加した。マウス乳癌モデルで、CCR2/CCR5 の共刺激分子である FROUNT 阻害剤(Disulfiram)を投与したところ、TAM 浸潤抑制、腫瘍発育抑制効果を確認した。乳癌における TAM の役割について、新たなメカニズムを明らかにした。



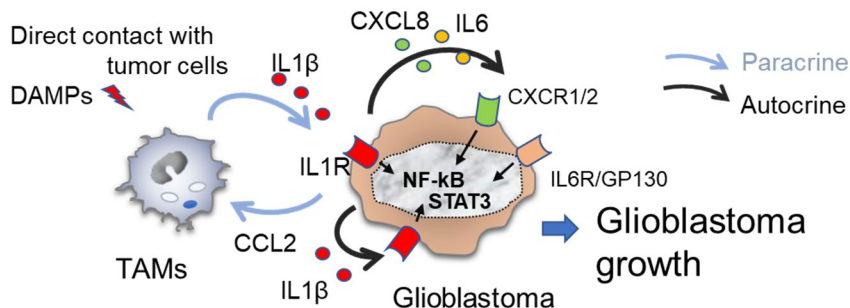
研究 6) Sci Rep. 2022 Jul 14;12(1):12007. PMID: 35835809

乳癌においては PD-L1 陽性細胞の多くは TAM である。特にリンパ球浸潤の多い、HOT tumor で PD-L1 発現が高い。培養実験において、活性化リンパ球由来の GM-CSF と IFN- γ が協調することで TAM における PD-L1 発現を誘導することが明らかとなった。TAM は PD-L1 のみならず PD-L2 も発現していた。また、乳癌マウスモデルにおいて、抗 PD-L1 抗体と抗 PD-L2 抗体を併用することで、癌が完治した。乳癌における PD-L1 発現の新たなメカニズムを明らかにした。



研究 7) Hum Cell. 2022 Jan;35(1):226-237. PMID: 34591282

IL-1b はマクロファージが産生する代表的な炎症性サイトカインである。これまでの膠芽腫研究で、IL-1b が膠芽腫の増殖を刺激するデータが観察されていたが、詳細なメカニズム解析には至っていなかった。実験の結果、膠芽腫細胞との細胞間相互作用により、マクロファージにおける IL-1b 発現が著しく増強されること、IL-1b は NF- κ B や STAT3 の活性化を通して膠芽腫の増殖を促進させることを明らかにした。免疫染色や In situ hybridization の結果、特に壊死組織周囲のマクロファージで IL-1b の発現が強かったことから、DAMPs 等による刺激が IL-1b 発現に影響していると推測された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13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 Nomoto Daichi, Baba Yoshifumi, Liu Yang, Tsutsuki Hiroyasu, Okadome Kazuo, Harada Kazuto, Ishimoto Takatsugu, Iwatsuki Masaaki, Iwagami Shiro, Miyamoto Yuji, Yoshida Naoya, Watanabe Masayuki, Moroishi Toshiro, Komohara Yoshihiro, Sawa Tomohiro, Baba Hideo	4. 巻 530
2. 論文標題 Fusobacterium nucleatum promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via the NOD1/RIPK2/NF- B pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 59 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2022.01.014	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 Yano Hiromu, Fujiwara Yukio, Horlad Hasita, Pan Chang, Kai Keitaro, Niino Daisuke, Ohsawa Kumiko, Higashi Morihiro, Nosaka Kisato, Okuno Yutaka, Tamaru Jun ichi, Mukasa Akitake, Matsuoka Masao, Komohara Yoshihiro	4. 巻 113
2. 論文標題 Blocking cholesterol efflux mechanism is a potential target for antilymphoma therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2129 ~ 2143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15349	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 Li Lianbo, Irie Tomoaki, Yoshii Daiki, Komohara Yoshihiro, Fujiwara Yukio, Esumi Shigeyuki, Kadohisa Masashi, Honda Masaki, Suzu Shinya, Matsuura Toshiharu, Kohashi Kenichi, Oda Yoshinao, Hibi Taizo	4. 巻 55
2. 論文標題 M-CSFR expression in the embryonal component of hepatoblastoma and cell-to-cell interaction between macrophages and hepatoblastoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 236 ~ 247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-022-00323-y	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 Saito Yoichi, Fujiwara Yukio, Shinchi Yusuke, Mito Remi, Miura Yuji, Yamaguchi Tomoya, Ikeda Koei, Urakami Shinji, Nakashima Yuta, Sakagami Takuro, Suzuki Makoto, Tabata Yasuhiko, Komohara Yoshihiro	4. 巻 113
2. 論文標題 Classification of PD L1 expression in various cancers and macrophages based on immunohistocytological analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3255 ~ 3266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15442	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 Irie Tomoaki, Yoshii Daiki, Komohara Yoshihiro, Fujiwara Yukio, Kadohisa Masashi, Honda Masaki, Suzu Shinya, Matsuura Toshiharu, Kohashi Kenichi, Oda Yoshinao, Hibi Taizo	4. 巻 11
2. 論文標題 IL 34 in hepatoblastoma cells potentially promote tumor progression via autocrine and paracrine mechanisms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 1441 ~ 1453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.4537	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 Matsubara Eri, Komohara Yoshihiro, Esumi Shigeyuki, Shinchi Yusuke, Ishizuka Shiho, Mito Remi, Pan Cheng, Yano Hiromu, Kobayashi Daiki, Fujiwara Yukio, Ikeda Koei, Sakagami Takuro, Suzuki Makoto	4. 巻 14
2. 論文標題 SPP1 Derived from Macrophages Is Associated with a Worse Clinical Course and Chemo-Resistance in Lung Adenocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4374 ~ 4374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14184374	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 Yoshii Daiki, Shimata Keita, Yokouchi Yuji, Komohara Yoshihiro, Suda Hiroko, Honda Masaki, Yamamura Kenichi, Hibi Taizo, Inomata Yukihiko	4. 巻 35
2. 論文標題 SOX9 contributes to the progression of ductular reaction for the protection from chronic liver injury	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 721 ~ 734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-022-00683-8	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 Shinchi Yusuke, Ishizuka Shiho, Komohara Yoshihiro, Matsubara Eri, Mito Remi, Pan Cheng, Yoshii Daiki, Yonemitsu Kimihiro, Fujiwara Yukio, Ikeda Koei, Tamada Koji, Sakagami Takuro, Suzuki Makoto	4. 巻 71
2. 論文標題 The expression of PD-1 ligand 1 on macrophages and its clinical impacts and mechanisms in lung adenocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 2645 ~ 2661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-022-03187-4	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 Anami T, Komohara Y (**), Miura Y, Yamanaka K, Kurahashi R, Segawa T, Motoshima T, Murakami Y, Yatsuda J, Yamaguchi T, Sugiyama Y, Jinnouchi Y, Kamba T.	4. 巻 54
2. 論文標題 High T-cell infiltration in tumor tissue and younger age predict the response to pembrolizumab in recurrent urothelial cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Med Mol Morphol. 54:316-323, 2021.	6. 最初と最後の頁 :316-323
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 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 Matsusaka K, Fujiwara Y, Pan C, Esumi S, Saito Y, Bi J, Nakamura Y, Mukunoki A, Takeo T, Nakagata N, Yoshii D, Fukuda R, Nagasaki T, Tanaka R, Komori H, Maeda H, Watanabe H, Tamada K, Komohara Y (**), Maruyama T.	4. 巻 81
2. 論文標題 1-acid glycoprotein enhances the immunosuppressive and protumor functions of tumor-associated macrophages.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Res. 81:4545-4559, 2021	6. 最初と最後の頁 4545-4559
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 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 Kumamoto K, Tasaki T, Ohnishi K, Shibata M, Shimajiri S, Harada M, Komohara Y (**), Nakayama T.	4. 巻 11
2. 論文標題 CD169 expression on lymph node macrophages predicts in patients with gastric cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Oncol. 11:636751, 2021	6. 最初と最後の頁 636751
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 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 Pan C, Fujiwara Y, Horlad H, Shiraishi D, Iriki T, Tsuboki J, Ikeda T, Komohara Y	4. 巻 11
2. 論文標題 Flavonoid Compounds Contained in Epimedii Herba Inhibit Tumor Progression by Suppressing STAT3 Activation in the Tumor Microenvironment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Pharmacol. 11:262, 2020	6. 最初と最後の頁 262
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 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 Fujiwara Y, Ohnishi K, Horlad H, Sato Y, Shiraishi D, Takeya H, Yoshii D, Kaieda S, Hoshino T, Komohara Y	4. 巻 9
2. 論文標題 CD163 deficiency facilitates LPS-induced inflammatory responses and endotoxin shock in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Transl Immunol 9; e1162, 2020.	6. 最初と最後の頁 1162
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 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4件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 菰原義弘
2. 発表標題 がん微小環境におけるマクロファージの役割
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菰原義弘
2. 発表標題 リンパ洞に存在するマクロファージはがん免疫に関与している
3. 学会等名 第81回 日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 孤原義弘
2. 発表標題 がん免疫におけるマクロファージの重要性と新たな治療戦略
3. 学会等名 第50回日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 孤原義弘
2. 発表標題 がん免疫微小環境におけるマクロファージの重要性
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会@東京（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

細胞病理学講座 https://www.kumamoto-pathology1.jp/
--

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	浅野 謙一 (Asano kenji) (10513400)	東京薬科大学・生命科学部・准教授 (32659)	

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	藤原 章雄 (Fujiwara Yukio) (70452886)	熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・准教授 (17401)	
研究分担者	大西 紘二 (Ohnishi Koji) (40613378)	熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・特任准教授 (17401)	

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