

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03658

研究課題名(和文) 腸管免疫寛容誘導と炎症性腸疾患発症過程の解析

研究課題名(英文) Analysis of pathophysiology in the setting of IBD

研究代表者

永石 宇司 (NAGAIISHI, Takashi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座准教授

研究者番号：60447464

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は申請者がこれまで見出してきた「腸管粘膜の免疫恒常性はGALTにおける正常な免疫寛容の誘導によって制御される」という独自の概念を基盤として、5次元生体イメージング技術を応用しつつ、GALTにおける免疫調節機構を詳細に解析することを目指している。その結果、当該研究期間に得られた成果から、定常時のみならず腸炎誘発時の腸管粘膜における抗原提示細胞群の客観的な生化学的、細胞生物学的な解析がin vitroおよびin vivoで可能であることを証明した。さらに現在、こうした実験腸炎モデル誘発時における抗原提示細胞群やリンパ球の詳細な生化学・細胞生物学的解析、また生体イメージング観察を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炎症性腸疾患(IBD)の新規治療法開発を困難にしている理由は、腸管の免疫調節機構が未だ不明確なことにあり、本研究の意義は腸管の粘膜免疫応答に関する研究を独自に展開してきた申請者らが、ライブイメージング技術、FRET技術、および遺伝子導入系等といった、これまでの技術と知見を統合しつつ腸管特有の免疫調節機構を繙くことで、これまでベールに包まれていた「GALT内抗原提示細胞の新たな調節機構」の解明に向けた技術基盤を樹立するという免疫学的貢献ばかりでなく、IBDの発症時におけるその変調に対して極めて病態特異性の高い新規診断・治療法開発の理論基盤の創出に発展するものと期待できる。

研究成果の概要(英文)：Inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn's disease and ulcerative colitis, is characterized by unrestrained lymphocyte activation that results in the production of a variety of pro-inflammatory cytokines and other mediators. Understanding the mechanisms of lymphocyte activation is critical in the study of dysregulated mucosal inflammation such as IBD. In this regard, we have recently established an intravital imaging system to investigate several murine models of IBD, such as DSS colitis and oxazolone colitis. Associated with this, we were able to observe in vivo activities where functions of effector lymphocytes can be activated in several IBD models. Defining the physiological mechanisms of unrestrained lymphocyte activation will lead to a greater understanding of how manipulation of effector lymphocyte function may provide insights into novel treatment of IBD.

研究分野：消化器内科学

キーワード：免疫学 腸管免疫 消化器病学 炎症性腸疾患

1. 研究開始当初の背景

消化管粘膜において免疫寛容の成立は粘膜局所や全身の免疫学的恒常性の維持に不可欠である。一方、この機構の破綻はクローン病や潰瘍性大腸炎など炎症性腸疾患 (IBD) の病態を誘導する。本邦でも増加の一途を辿る IBD 患者は、生涯に亘る負担を余儀なくされることから、その発症早期の診断や根本的治療法の開発は今後の重要な課題であり、それには IBD の発症初期における病態メカニズムの解明が重要である。以前からその病態の本質は「免疫寛容の破綻」にあることは推測されている。ところが、そもそも腸管粘膜における正常な免疫応答の理解をなくして、IBD の病態解明は困難を極めている。

免疫寛容という特殊な免疫調節機構の構成因子としては、これまでに制御性 T 細胞の存在、あるいは T 細胞受容体の補助シグナルの関与などが報告されている。ところがこうした機構だけでは、GALT における免疫寛容の成立を十分には説明できず、未だ見出されていないその他の調節機構の存在が推測される。そして我々は GALT におけるこの免疫寛容状態の理解こそが、IBD の病態把握、そして将来の IBD 診療の発展に繋がる重要な鍵であるという独自の概念を提唱している。

2. 研究の目的

腸管粘膜や組織周辺に形成される gut-associated lymphoid tissues (GALT) は免疫寛容を巧みに誘導し、腸管組織の恒常性を制御している。ところが GALT において腸管粘膜の免疫恒常性がいかに維持されているのか、その特殊な機構の詳細は未だ解明しきれていない。最近我々は、動物モデルの GALT 抗原提示細胞の異なるサブセットが、同一の抗原に対して異なる獲得免疫応答を誘導している事実を明らかにした。そしてこうしたメカニズムが異常に陥ることによって誘導される各抗原提示細胞サブセット、またそれによって誘導される獲得免疫担当細胞それぞれの活性化状態の変化を、IBD モデルの発症初期に確認できる可能性に着目した。そこで FRET 技術を応用した新規バイオマーカーを用いた生体イメージング技術によって細胞の活性化状態を観察できる解析系の樹立に成功した。これによって、まず定常状態におけるこの機構を詳細に解明すること、そして IBD モデル発症早期におけるその変化を見出すことを本研究の主な目的とする。

3. 研究の方法

本研究では研究代表者の永石宇司が中心となり、研究分担者の長堀正和、大学院生、外部研究生、研究協力者、技術補佐員などの研究協力者と共に、永石が統括をしつつ、長堀は主に免疫学的観点と実験 IBD モデルの病態解析に関して、永石は分子生物学・細胞生物学的観点から、それぞれ立案、解析を行いつつ、以下の各研究項目を効率的に遂行した。

- (1) 新規バイオセンサーマウスによる GALT 内抗原提示調節機構の解析
定常状態マウスの GALT における各抗原提示細胞サブセットの同定
上記抗原提示細胞サブセットによる免疫寛容誘導能の生化学的解析
上記抗原提示細胞サブセットによる免疫寛容誘導能の細胞生物学的解析
上記抗原提示細胞サブセットの 5 次元解析
- (2) IBD モデル早期微小炎症の検出と異常免疫応答活性化過程の解析
実験 IBD モデル誘発時の GALT 内の異常抗原提示細胞サブセットの同定
上記異常抗原提示細胞サブセットの生化学的解析
上記異常抗原提示細胞サブセットの細胞生物学的解析
上記異常抗原提示細胞サブセットの 5 次元解析
炎症に伴う Ca^{2+} シグナル強度に基づく微小炎症のアルゴリズム構築

4. 研究成果

本研究は申請者らがこれまで見出してきた「腸管粘膜の免疫恒常性は GALT における正常な免疫寛容の誘導によって制御され、その異常が IBD の本態となる」という独自の概念や知見を基盤として、新規バイオセンサーおよび生体イメージング技術等、我々が独自に樹立している技術を融合し、これまで理解し得なかった GALT における免疫応答の調節機構について追求している。その結果、本研究では当該研究期間に以下のような成果が得られた。

- 1) 定常状態の野生型 C57BL/6 マウス (WT) の脾臓、肝臓、腸間膜リンパ節といった二次リンパ組織、あるいはパイエル板、粘膜固有層リンパ球、腸上皮間リンパ球などの GALT から各免疫担当細胞を単離し、マクロファージや樹状細胞といった抗原提示細胞をさらにその他の表面マーカーによって分取した各サブセットにおいて IL-12、IL-4、IL-6、TGF- β などの発現を解析したところ、各細胞系統に異なる発現パターンを呈するものが混在することを見出した。
- 2) その上で IL-10 や TGF- β を発現する集団とそれ以外の各集団の比率を細胞系統ごとに解析し、免疫寛容の誘導に大きく関わる複数の集団を見出した。

3) さらに生体内におけるこれらの集団に着目し、こうした細胞と T 細胞との接触や増大を共焦点顕微鏡下で確認することに成功した。

4) 定常状態 WT の脾臓、肝臓、腸間膜リンパ節といった二次リンパ組織、あるいはパイエル板、粘膜固有層リンパ球などの GALT から分取した常在性マクロファージや樹状細胞といった抗原提示細胞の各サブセットにおいて、STAT3 などの活性を確認することができた。

5) その上でこれらの細胞のサイトカイン産生、発現を測定した結果、その多くが IL-10 や TGF- β を発現し、IL-12 や IL-23、IL-4 などは殆ど発現していないことを確認した。

6) また実験腸炎モデルとして WT に DSS 腸炎や TNBS 腸炎、Oxazolone 腸炎を誘発し、抗原提示細胞群の観察に適したタイムポイントをそれぞれのモデルにおいて見出した。

7) WT に DSS 腸炎を誘発したところ、抗原提示細胞の TNF や IFN- γ 発現の上昇を確認することは困難であった。一方、TNBS 腸炎や Oxazolone 腸炎を誘発すると、これらを測定する適した条件を見出すことができた。

8) WT に TNBS 腸炎を誘発し、パイエル板や腸間膜リンパ節など生体内の二次リンパ組織を観察した結果、抗原提示細胞と T 細胞との接触や増大を共焦点顕微鏡下で確認することに成功した。

9) その上で上記の TNBS 腸炎を誘発したマウスの脾臓、腸間膜リンパ節、あるいはパイエル板、粘膜固有層リンパ球などの GALT から分取したマクロファージや樹状細胞といった抗原提示細胞の各サブセットにおいて、IL-10 や TGF- β の発現は低下し、IL-12 や IL-23 などの発現は上昇していることを確認することができた。

これらの研究成果から、定常時のみならず腸炎誘発時の腸管粘膜における抗原提示細胞群の客観的な生化学的、細胞生物学的な解析が *in vitro* および *in vivo* で可能であることを証明した。さらに現在、こうした実験腸炎モデル誘発時における抗原提示細胞群やリンパ球の詳細な生化学・細胞生物学的解析、また生体イメージング観察を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 27件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Daiki Yamada, Yudai Kojima, Akinori Hosoya, Masahiro Suzuki, Taro Watabe, Tadahiko Inoue, Naoya Tsugawa, Takehito Asakawa, Yuki Yonemoto, Michio Onizawa, Yasuhiro Nemoto, Shigeru Oshima, Motoyuki Shimonaka, Keiji Kuba, Junji Ishida, Akiyoshi Fukamizu, Josef M Penninger, Mamoru Watanabe, Ryuichi Okamoto, Takashi Nagaishi	4. 巻 647
2. 論文標題 Apelin expression is downregulated in T cells in a murine model of chronic colitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 72-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.01.068.	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 Kento Takenaka, Yoshio Kitazume, Ami Kawamoto, Toshimitsu Fujii, Yumi Udagawa, Ryosuke Wanatabe, Hiromichi Shimizu, Shuji Hibiya, Masakazu Nagahori, Kazuo Ohtsuka, Hiroyuki Sato, Akihiro Hirakawa, Mamoru Watanabe, Ryuichi Okamoto.	4. 巻 118
2. 論文標題 Serum Leucine-Rich 2 Glycoprotein: A Novel Biomarker for Transmural Inflammation in Crohn's Disease.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Am J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 1028-1035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14309/ajg.0000000000002127.	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 Akiko Tamura, Go Ito, Hiroki Matsuda, Yoichi Nibe-Shirakihara, Yuichi Hiraoka, Sayuki Kitagawa, Yui Hiraguri, Sayaka Nagata, Emi Aonuma, Kana Otsubo, Yasuhiro Nemoto, Takashi Nagaishi, Mamoru Watanabe, Ryuichi Okamoto, Shigeru Oshima.	4. 巻 628
2. 論文標題 Zranb1-mutant mice display abnormal colonic mucus production and exacerbation of DSS-induced colitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 147-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.08.046.	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 Kento Takenaka, Toshimitsu Fujii, Ami Kawamoto, Kohei Suzuki, Hiromichi Shimizu, Chiaki Maeyashiki, Osamu Yamaji, Maiko Motobayashi, Akira Igarashi, Ryoichi Hanazawa, Shuji Hibiya, Masakazu Nagahori, Eiko Saito, Ryuichi Okamoto, Kazuo Ohtsuka, Mamoru Watanabe.	4. 巻 7
2. 論文標題 Deep neural network for video colonoscopy of ulcerative colitis: a cross-sectional study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lancet Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 230-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2468-1253(21)00372-1.	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 Shuji Hibiya, Kazuo Ohtsuka, Kento Takenaka, Ami Kawamoto, Yusuke Matsuyama, Yumi Udagawa, Maiko Motobayashi, Hiromichi Shimizu, Toshimitsu Fujii, Eiko Saito, Masakazu Nagahori, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe.	4. 巻 22
2. 論文標題 Mucosal healing of small intestinal stricture is associated with improved prognosis postdilatation in Crohn's disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-022-02300-2.	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 Shun Fujiwara, Ami Kawamoto, Maiko Motobayashi, Shuji Hibiya, Kento Takenaka, Hiromichi Shimizu, Eiko Saito, Toshimitsu Fujii, Masakazu Nagahori, Daisuke Kawata, Natsuka Umezawa, Tadashi Hosoya, Shinsuke Yasuda, Kazuo Ohtsuka, Ryuichi Okamoto.	4. 巻 3
2. 論文標題 Hemorrhagic gastric ulcer in a patient with Behcet's disease successfully treated with infliximab.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 DEN Open.	6. 最初と最後の頁 e196.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/deo2.196.	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 Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Ryuichi Ono, Fumitoshi Ishino, Takako Usami, Takamasa Miura, Satomi Hirakata, Hiroko Kawasaki, Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Kazuhiro Hirayama, Soichiro Yoshikawa, Hajime Karasuyama, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe, Richard S. Blumberg, Takahiro Adachi.	4. 巻 71
2. 論文標題 Immunoglobulin A-specific deficiency induces spontaneous inflammation specifically in the ileum.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gut.	6. 最初と最後の頁 487-496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2020-322873.	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 Hiroki Matsuda, Yoichi Nibe-Shirakihara, Akiko Tamura, Emi Aonuma, Satoko Arakawa, Kana Otsubo, Yasuhiro Nemoto, Takashi Nagaishi, Kiichiro Tsuchiya, Shigeomi Shimizu, Averil Ma, Mamoru Watanabe, Motohiro Uo, Ryuichi Okamoto, Shigeru Oshima.	4. 巻 592
2. 論文標題 Nickel particles are present in Crohn's disease tissue and exacerbate intestinal inflammation in IBD susceptible mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications.	6. 最初と最後の頁 74-80.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.12.111.	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 Yusuke Yasutomi, Asako Chiba, Keiichi Haga, Goh Murayama, Ayako Makiyama, Taiga Kuga, Mamoru Watanabe, Ryuichi Okamoto, Akihito Nagahara, Takashi Nagaishi, Saichiko Miyake.	4. 巻 13
2. 論文標題 Activated mucosal-associated invariant T cells have a pathogenic role in a murine model of inflammatory bowel disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.	6. 最初と最後の頁 81-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2021.08.018.	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 Ai Minamidate, Michio Onizawa, Chikako Saito, Rie Hikichi, Tomoaki Mochimaru, Mai Murakami, Chiharu Sakuma, Takehito Asakawa, Yuichi Hiraoka, Shigeru Oshima, Takashi Nagaishi, Kiichiro Tsuchiya, Hiromasa Ohira, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe.	4. 巻 27
2. 論文標題 A potent endocytosis inhibitor Ikarugamycin up-regulates TNF production.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports.	6. 最初と最後の頁 101065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101065.	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 Takehito Asakawa, Michio Onizawa, Chikako Saito, Rie Hikichi, Daiki Yamada, Ai Minamidate, Tomoaki Mochimaru, Shun-ichiro Asahara, Yoshiaki Kido, Shigeru Oshima, Takashi Nagaishi, Kiichiro Tsuchiya, Hiromasa Ohira, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe.	4. 巻 56
2. 論文標題 Oral administration of D-serine prevents the onset and progression of colitis in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterolog.	6. 最初と最後の頁 732-745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01792-1.	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 -

1. 著者名 永石宇司.	4. 巻 24
2. 論文標題 腸内細菌叢に対するIgAの重要性.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床腸内微生物学会誌.	6. 最初と最後の頁 19-20
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 安達貴弘, 永石宇司.	4. 巻 5
2. 論文標題 免疫グロブリンAの欠損により回腸特異的な炎症が自然発症する.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 消化器学サイエンス.	6. 最初と最後の頁 230-232
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 齋藤 恵子, 太田 一樹, 長堀 正和, 藤井 俊光, 竹中 健人, 大塚和朗, 井津井 康浩, 篠原 夏美, 松下 由佳子, 岡本 隆一	4. 巻 4
2. 論文標題 外来クローン病患者における生体インピーダンス法を用いた体組成の評価	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 学会誌JASPEN	6. 最初と最後の頁 35-43
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 大塚 和朗, 竹中 健人, 齊藤 詠子, 日比谷 秀爾, 河本 亜美, 森川 亮, 藤井 俊光, 清水 寛路, 長堀 正和, 岡本 隆一	4. 巻 57
2. 論文標題 【炎症性腸疾患の粘膜治癒を再考する】Crohn病における小腸粘膜治癒評価の意義 パルーン内視鏡の立場から	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 胃と腸	6. 最初と最後の頁 173-181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1403202659	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 北詰 良雄, 竹中 健人, 藤井 俊光, 長堀 正和, 大塚 和朗	4. 巻 66
2. 論文標題 【診断の決め手となった画像・所見II-消化器】消化管 クローン病の診断	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床放射線	6. 最初と最後の頁 1491-1498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/rp.0000001784	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 長堀 正和	4. 巻 15
2. 論文標題 IBD診療現場のPros & Cons[No.3](その1) クローン病に対する生物学的製剤治療にチオプリン製剤を併用するか?併用するの立場から	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IBD Research	6. 最初と最後の頁 177-180
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 大塚 和朗, 竹中 健人, 日比谷 秀爾, 河本 亜美, 斎藤 詠子, 藤井 俊光, 長堀 正和, 清水 寛路, 岡本 隆一	4. 巻 33
2. 論文標題 【最新の内視鏡を使いこなす】最新のスコープを使いこなす 小腸内視鏡 小腸内視鏡 オリンパス社内視鏡	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 消化器内視鏡	6. 最初と最後の頁 1283-1287
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 大塚 和朗, 竹中 健人, 日比谷 秀爾, 河本 亜美, 齋藤 詠子, 藤井 俊光, 長堀 正和, 岡本 隆一	4. 巻 33
2. 論文標題 【エキスパートに学ぶ、安全で楽な外来内視鏡】外来内視鏡診療への展開 外来における小腸のパルーン内視鏡検査	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 消化器内視鏡	6. 最初と最後の頁 1041-1046
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 長堀 正和	4. 巻 15
2. 論文標題 【IBDの栄養療法や栄養素を考える!】栄養指導の現在と未来	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IBD Research	6. 最初と最後の頁 72-76
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 Hiromichi Shimizu, Toshimitsu Fujii, Kenji Kinoshita, Ami Kawamoto, Shuji Hibiya, Kento Takenaka, Eiko Saito, Masakazu Nagahori, Kazuo Ohtsuka, Mamoru Watanabe, Ryuichi Okamoto	4. 巻 21
2. 論文標題 Intravenous tacrolimus is a superior induction therapy for acute severe ulcerative colitis compared to oral tacrolimus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 494-494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-021-02043-6	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 Kento Takenaka, Ami Kawamoto, Shuji Hibiya, Kohei Suzuki, Toshimitsu Fujii, Maiko Motobayashi, Hiromichi Shimizu, Masakazu Nagahori, Eiko Saito, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe, Kazuo Ohtsuka,	4. 巻 54
2. 論文標題 Higher concentrations of cytokine blockers are needed to obtain small bowel mucosal healing during maintenance therapy in Crohn's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aliment Pharmacol Ther.	6. 最初と最後の頁 1052-1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apt.16551	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 Taku Kobayashi, Hiroaki Ito, Toshifumi Ashida, Tadashi Yokoyama, Masakazu Nagahori, Tomoki Inaba, Mitsuhiro Shikamura, Takayoshi Yamaguchi, Tetsuharu Hori, Philippe Pinton, Mamoru Watanabe, Toshifumi Hibi	4. 巻 19
2. 論文標題 Efficacy and safety of a new vedolizumab subcutaneous formulation in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intest Res	6. 最初と最後の頁 448-460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5217/ir.2020.00026	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 Shu Kato, Hiromichi Shimizu, Shohei Tomii, Hitoshi Uchida, Ami Kawamoto, Shuji Hibiya, Maiko Motobayashi, Kento Takenaka, Toshimitsu Fujii, Eiko Saito, Masakazu Nagahori, Kazuo Ohtsuka, Mariko Negi, Takumi Akashi, Takatoshi Matsuyama, Yusuke Kinugasa & Mamoru Watanabe	4. 巻 14
2. 論文標題 Substantial Epstein-Barr virus reactivation in a case of severe refractory ulcerative colitis: a possible role in exacerbation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 584-588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-020-01319-w	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 Katsuyoshi Ando, Kenji Watanabe, Sakiko Hiraoka, Taku Kobayashi, Masakazu Nagahori, Hiroki Ikeuchi, Shingo Kato, Motohiro Esaki, Shunichi Yanai, Daiki Abukawa, Makoto Naganuma, Satoshi Motoya, Masayuki Saruta, Hiroshi Nakase, Masahiro Iizuka, Mamoru Watanabe, Yasuo Suzuki, and Tadakazu Hisamatsu	4. 巻 56
2. 論文標題 A nationwide survey concerning the mortality and risk of progressing severity due to arterial and venous thromboembolism in inflammatory bowel disease in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Gastroenterol .	6. 最初と最後の頁 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-021-01829-5	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 Kento Takenaka, Toshimitsu Fujii, Ami Kawamoto, Kohei Suzuki, Hiromichi Shimizu, Chiaki Maeyashiki, Osamu Yamaji, Maiko Motobayashi, Akira Igarashi, Ryoichi Hanazawa, Shuji Hibiya, Masakazu Nagahori, Eiko Saito, Ryuichi Okamoto, Kazuo Ohtsuka, Mamoru Watanabe	4. 巻 7
2. 論文標題 Deep neural network for video colonoscopy of ulcerative colitis: a cross-sectional study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lancet Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 230-237.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2468-1253(21)00372-1	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 Ryo Morikawa, Yasuhiro Nemoto, Yuki Yonemoto, Shohei Tanaka, Yuria Takei, Shigeru Oshima, Takashi Nagaishi, Kiihiro Tsuchiya, Kengo Nozaki, Tomohiro Mizutani, Tetsuya Nakamura, Mamoru Watanabe, Ryuichi Okamoto.	4. 巻 11
2. 論文標題 Intraepithelial Lymphocytes Suppress Intestinal Tumor Growth by Cell-to-Cell Contact via CD103/E-Cadherin Signal.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Mol Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 1483-1503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2021.01.014.	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 Emi Aonuma, Akiko Tamura, Hiroki Matsuda, Takehito Asakawa, Yuriko Sakamaki, Kana Otsubo, Yoichi Nibe, Michio Onizawa, Yasuhiro Nemoto, Takashi Nagaishi, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Motohiro Uo, Mamoru Watanabe, Ryuichi Okamoto, Shigeru Oshima.	4. 巻 542
2. 論文標題 Nickel ions attenuate autophagy flux and induce transglutaminase 2 (TG2) mediated post-translational modification of SQSTM1/p62.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 17-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.01.023.	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 Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Taro Watabe, Michio Onizawa, Shuang Wang, Yasuhiro Nemoto, Shigeru Oshima, Takeshi Tsubata, Takahiro Adachi, Yohei Kawano, Mamoru Watanabe, Richard S. Blumberg, Ryuichi Okamoto, Takashi Nagaishi.	4. 巻 535
2. 論文標題 CEACAM1 specifically suppresses B cell receptor signaling-mediated activation..	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 99-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.126.	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 Kana Otsubo, Chiaki Maeyashiki, Yoichi Nibe, Akiko Tamura, Emi Aonuma, Hiroki Matsuda, Masanori Kobayashi, Michio Onizawa, Yasuhiro Nemoto, Takashi Nagaishi, Ryuichi Okamoto, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Satoru Torii, Eisuke Itakura, Mamoru Watanabe, Shigeru Oshima.	4. 巻 594
2. 論文標題 Receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3) inhibits autophagic flux during necroptosis in intestinal epithelial cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	6. 最初と最後の頁 1586-1595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13748.	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 Shuji Hibiya, Yusuke Matsuyama, Toshimitsu Fujii, Chiaki Maeyashiki, Eiko Saito, Kimiko Ito, Hiromichi Shimizu, Ami Kawamoto, Maiko Motobayashi, Kento Takenaka, Masakazu Nagahori, Masayuki Kurosaki, Tsunehito Yauchi, Kazuo Ohtsuka, Takeo Fujiwara, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe	4. 巻 53
2. 論文標題 5-aminosalicylate-intolerant patients are at increased risk of colectomy for ulcerative colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aliment Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 103-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apt.16120.	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 Hiromichi Shimizu, Toshimitsu Fujii, Shuji Hibiya, Maiko Motobayashi, Kohei Suzuki, Kento Takenaka, Eiko Saito, Masakazu Nagahori, Kazuo Ohtsuka, Mamoru Watanabe	4. 巻 19
2. 論文標題 Rapid prediction of 1-year efficacy of tofacitinib for treating refractory ulcerative colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intest Res	6. 最初と最後の頁 115-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5217/ir.2020.00030.	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 Masakazu Nagahori, Kenji Watanabe, Satoshi Motoya, Haruhiko Ogata, Takanori Kanai, Toshiyuki Matsui, Yasuo Suzuki, Philippe Pinton, Lyann Ursos, Shigeru Sakamoto, Mitsuhiro Shikamura, Tetsuharu Hori, Jovelle Fernandez, Toshifumi Hibi, Mamoru Watanabe	4. 巻 15
2. 論文標題 Week 2 Symptomatic Response with Vedolizumab as a Predictive Factor in Japanese Anti-TNF - Naive Patients with Ulcerative Colitis: A post hoc Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000512235.	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 Sayaka Tsuda, Azusa Sameshima, Michikazu Sekine, Haruna Kawaguchi, Daisuke Fujita, Shintaro Makino, Akio Morinobu, Yohko Murakawa, Kiyoshi Matsui, Takao Sugiyama, Mamoru Watanabe, Yasuo Suzuki, Masakazu Nagahori, Atsuko Murashima, Tatsuya Atsumi, Kenji Oku, Nobuaki Mitsuda, Syuji Takei, Takako Miyamae, Naoto Takahashi	4. 巻 30
2. 論文標題 Pre-conception status, obstetric outcome and use of medications during pregnancy of systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD) in Japan: Multi-center retrospective descriptive study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol	6. 最初と最後の頁 852-861
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1661592.	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 Taku Kobayashi, Hiroaki Ito, Toshifumi Ashida, Tadashi Yokoyama, Masakazu Nagahori, Tomoki Inaba, Mitsuhiro Shikamura, Takayoshi Yamaguchi, Tetsuharu Hori, Philippe Pinton, Mamoru Watanabe, Toshifumi Hibi	4. 巻 19
2. 論文標題 Efficacy and safety of a new vedolizumab subcutaneous formulation in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intest Res	6. 最初と最後の頁 448-460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5217/ir.2020.00026.	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21件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 M.C. Dubinsky, G. D'Haens, O. Dewit, P. Juillerat, R. Panaccione, T. Fujii, A.P. Lacerda, E. Dubcenco S. Anyanwu, C. Doshi, M. Mallick, A. Garrison, J. Liu, E.V. Loftus Jr.
2. 発表標題 Corticosteroid discontinuation and clinical outcomes in patients with moderately to severely active Crohn's disease treated with upadacitinib.
3. 学会等名 The 18th Annual congress of ECCO 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nagaishi T, Yamada D, Inoue T, Blumberg RS, Okamoto R, Adachi T.
2. 発表標題 Selective IgA deficiency induces spontaneous inflammation in the ileum.
3. 学会等名 The 51st Annual meeting of Japanese Society of Immunology. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永石字司, 山田大貴, 渡部太郎, 渡辺守, 岡本隆一, 安達貴弘.
2. 発表標題 選択的IgA欠損によって誘発される回腸特異的な免疫異常.
3. 学会等名 第59回 日本消化器免疫学会
4. 発表年 2022年

1 . 発表者名 Nagaishi T, Yamada D, Adachi T, Watanabe M, Okamoto R, Blumberg RS.
2 . 発表標題 Spontaneous inflammation specifically in the ileum is induced by selective IgA deficiency.
3 . 学会等名 Annual meeting of American Gastroenterology Association, Digestive Disease Week (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Ferrante, M.;Cao, Q.;Fujii, T.;Rausch, A.;Neimark, E.;Song, A.;Wallace, K.;Kligys, K.;Zhou, Q.;Kalabic, J.;Feagan, B.G.
2 . 発表標題 Patients with moderate to severe Crohn ' s Disease with and without prior biologic failure demonstrate improved endoscopic outcomes with risankizumab: Results from phase 3 induction and maintenance trials.
3 . 学会等名 The 17th Annual congress of ECCO 2022 (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 B. Feagan, J.-F. Colombel, J. Torres, T. Fujii, W. Zhou, X. Yao, Y. Sanchez Gonzalez, D. Ilo, X. Roblin.
2 . 発表標題 IMPACT OF INFLAMMATORY BURDEN ON EFFICACY OF UPADACITINIB MAINTENANCE THERAPY IN ULCERATIVE COLITIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 U-ACHIEVE STUDY.
3 . 学会等名 Annual meeting of UEGW 2022 (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Marc Ferrante, Laurent Peyrin-Biroulet, Axel Dignass, David T. Rubin, Silvio Danese, Geert D'Haens, Kristina Kligys, Sofie Berg, Jasmina Kalabic, Javier Zambrano, Yafei Zhang, Toshimitsu Fujii, and Remo Panaccione.
2 . 発表標題 Clinical and Endoscopic Improvements with Risankizumab Induction and Maintenance Dosing Versus Placebo are Observed Irrespective of Number of Prior Failed Biologics.
3 . 学会等名 Annual scientific meeting of American College of Gastroenterology 2022 (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1. 発表者名 Daiki Yamada, Takahiro Adachi, Richard S. Blumberg, Ryuichi Okamoto, Takashi Nagaishi.
2. 発表標題 The Lack of IgA spontaneously induces the inflammation only in the ileum.
3. 学会等名 The 50th Annual meeting of Japanese Society of Immunology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daiki Yamada, Takashi Nagaishi, Eiko Saito, Masayoshi Fukuda, Ayako Arai, Ryuichi Okamoto.
2. 発表標題 A case of indolent T cell lymphoproliferative disorder of gastrointestinal tract with CCR4+ T cell infiltration.
3. 学会等名 The 80th Annual meeting of Japanese Cancer Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Mamoru Watanabe, Richard S. Blumberg, Ryuichi Okamoto.
2. 発表標題 BCR signaling-mediated activation in lymphoid tissues is regulated by the long isoform of CEACAM1.
3. 学会等名 Annual meeting of American Gastroenterology Association, Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永石宇司.
2. 発表標題 腸内細菌叢に対するIgAの重要性.
3. 学会等名 第24回日本臨床腸内微生物学会総会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi
2. 発表標題 BCR-mediated activation in lymphoid tissues is regulated by Ceacam1.
3. 学会等名 SMI Virtual Poster Hall (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Yudai Kojima, Michio Onizawa, Taro Watabe, Richard S. Blumberg, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 BCR signaling in lymphoid tissues regulated by the long isoform of Ceacam1.
3. 学会等名 FOCIS 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田大貴, 永石宇司, 津川直也, 小島裕大, 渡部太郎, 渡辺 守.
2. 発表標題 慢性大腸炎モデルにおけるAPLの発現解析
3. 学会等名 第48回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Nagaishi, Daiki Yamada, Naoya Tsugawa, Taro Watabe, Eiko Saito, Masayoshi Fukuda, Ayako Arai, Kazuo Ohtsuka, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 A case of villous atrophy with CCR4+ T cell infiltration in the small intestine.
3. 学会等名 UEGW 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Nagaiishi, Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Taro Watabe, Michio Onizawa, Yudai Kojima, Richard S. Blumberg, Mamoru Watanabe.
2. 発表標題 BCR signaling in lymphoid tissues is regulated by the long isoform of Ceacam1.
3. 学会等名 MICS 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 五月女 浩子, 河本 亜美, 小金井 一隆, 富井 翔平, 竹中 健人, 日比谷 秀爾, 清水 寛路, 伊藤 剛, 水谷 知裕, 油井 史郎, 根本 泰宏, 藤井 俊光, 齊藤 詠子, 永石 宇司, 長堀 正和, 大塚 和朗, 岡本 隆一
2. 発表標題 回腸に多発潰瘍を伴い診断に苦慮した腸管子宮内膜症の一例
3. 学会等名 第363回日本消化器病学会関東支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹中 健人, 大塚 和朗, 鈴木 康平, 日比谷 秀爾, 河本 亜美, 清水 寛路, 本林 麻衣子, 福田 将義, 藤井 俊光, 齊藤 詠子, 長堀 正和, 土屋 輝一郎, 渡辺 守, 岡本 隆一
2. 発表標題 小腸難治性疾患の診断と治療の新知見 クローン病のバルーン内視鏡による小腸粘膜治癒評価
3. 学会等名 第58回日本小腸学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 慶子, 竹中 健人, 三好 正人, 清水 寛路, 本林 麻衣子, 齊藤 詠子, 藤井 俊光, 長堀 正和, 大塚 和朗, 岡本 隆一
2. 発表標題 下部消化管内視鏡検査にてクローン病様所見を認めたスキルス胃癌の1例
3. 学会等名 第663回日本内科学会関東地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井 俊光, 日比谷 秀爾, 前屋舗 千明, 齊藤 詠子, 竹中 健人, 清水 寛路, 長堀 正和, 大塚 和朗, 黒崎 雅之, 矢内 常人, 泉 並木, 渡辺 守
2. 発表標題 5ASA不耐は潰瘍性大腸炎において予後不良である
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河崎 翔, 清水 寛路, 日比谷 秀爾, 本林 麻衣子, 竹中 健人, 油井 史郎, 根本 泰宏, 齊藤 詠子, 藤井 俊光, 岡田 英理子, 大島 茂, 岡本 隆一, 土屋 輝一郎, 永石 宇司, 長堀 正和, 大塚 和朗, 朝比奈 靖浩, 松山 貴俊, 加藤 恒平, 渡辺 守
2. 発表標題 抗TNF 製剤治療が有効であった潰瘍性大腸炎術後に発症した壊疽性膿皮症の一例
3. 学会等名 第359回日本消化器病学会関東支部例会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 炎症性腸疾患の治療方法およびそれに用いるための医薬組成物	発明者 永石 宇司	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願 2018-554239	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>1. 永石宇司, 安達貴弘, 渡辺守: 「免疫グロブリンAの欠損により回腸特異的に炎症が自然発症することを発見」, TMDUプレスリリース 2021年5月27日</p> <p>2. 永石宇司, 安達貴弘: 「免疫グロブリンA欠損で小腸に炎症 - 細菌叢にひずみ, クローン病の要因にも, 東京医科歯科大学などマウスで解明」, 科学新聞 2021年6月4日</p> <p>3. Takahiro Adachi, Takashi Nagaishi. "No IgA leads to intestinal inflammation in mice". AAAS EurekAlert! The Global Source for Science News, Jul 20, 2021</p>
--

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	長堀 正和 (NAGAHORI Masakazu) (60420254)	東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・准教授 (12602)	

	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
研究協力者	渡辺 守 (WATANABE Mamoru)	東京医科歯科大学・高等研究院・教授 (12602)	
研究協力者	烏山 一 (KARASUYAMA Hajime)	東京医科歯科大学・高等研究院・教授 (12602)	
研究協力者	安達 貴弘 (ADACHI Takahiro)	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授 (12602)	
研究協力者	渡部 太郎 (WATABE Taro)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生 (12602)	
研究協力者	津川 直也 (TSUGAWA Naoya)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生 (12602)	
研究協力者	山田 大貴 (YAMADA Daiki)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生 (12602)	

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
研究協力者	小島 裕大 (KOJIMA Yudai)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生 (12602)	
研究協力者	井上 忠彦 (INOUE Tadahiko)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・大学院生 (12602)	

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