

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09520

研究課題名(和文) 男性膀胱癌患者を対象とした尿路HPV感染の自然史の解明と膀胱癌発生との関連性

研究課題名(英文) Human papillomavirus infection in urinary tract among the patients with bladder carcinoma: Clarification of natural history and association of HPV infection and bladder carcinoma

研究代表者

重原 一慶 (Shigehara, Kazuyoshi)

金沢大学・附属病院・講師

研究者番号：20595459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：膀胱癌201例から自然尿および膀胱洗浄液を採取し、各検体におけるHPVの有無を確認した。自然尿および洗浄液におけるHPVの検出率は、それぞれ9.5%および7.0%であり、型判定の結果は、両検体のHPV遺伝子型は全く一致していなかった。膀胱洗浄液検体を用いてISH法にて細胞診評価でHPV-DNAの存在部位を観察したところ、55.7%の検体において、HPVが尿路上皮細胞の核内に観察できた。次にパラフィン包埋組織検体を用いてISHを行ったところ、66.7%に症例で腫瘍組織内にHPV-DNAシグナルを確認できた。膀胱洗浄液で検出されたHPVが膀胱に由来することが多いことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

男性にとって尿路はHPV感染の好発部位の1つである。近年、膀胱癌とHPV感染との関連性についても議論されるようになったが、膀胱のHPV感染の状況は不明である。その理由として膀胱のHPV感染を調べるためには、麻酔科で膀胱粘膜の採取が必要であり、検体採取に侵襲性を伴うからと思われる。膀胱のHPV感染を調べるためには侵襲性の少ない検体採取法の開発が望まれる。本検討では、膀胱洗浄液が膀胱内HPV感染を反映していることを初めて立証した。膀胱洗浄液を用いることで、定期的に膀胱内HPV感染の状況を調査することが可能となり、膀胱HPV感染の自然史の解明に寄与することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to elucidate the appropriateness of spontaneously voided urine or bladder washing in screening HPV infection in the urinary bladder. Urine and bladder washing samples were obtained from 201 patients. After extracting DNA from both samples, HPV-DNA was examined using PCR. HPV genotyping was performed in the HPV-positive samples. HPV prevalence in urine and washing samples were 9.5% and 7.0%, respectively. HPV type distribution in both samples was not in agreement. The ISH analysis revealed that HPV-DNA signal was observed in urothelial cells of five (55.7%) of nine detectable HPV-positive cytological samples. Six (66.7%) of nine HPV-positive cases had HPV-DNA signals in tumor tissue. The use of washing samples was likely applicable for investigating HPV prevalence in the urinary bladder.

研究分野：性感染症

キーワード：ヒトパピローマウイルス 膀胱癌 性感染症

1. 研究開始当初の背景

ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus; HPV) 感染症は、子宮頸癌のウイルスとして知られている。女性において子宮頸部の HPV 感染は、性交開始後、数年以内に約 50% の女性に生じ、70-80% の女性は生涯に一度は HPV に感染するといわれている (Smith JS, et al; J Adolesc Health 2008;43:S5-25)。一方、男性における HPV の疫学調査も進み、HPV は性行為によって個人間を伝播し、男性も女性と同等の HPV 感染率であることが判明している (Dunne EF, et al; J Infect Dis 2006;194:1044-57)。我々は、一般男性 692 例 (泌尿器科受診患者)・尿道炎患者 142 例を対象に男性の HPV 感染率を調査し、日本人男性の外性器にも同様に高い HPV 感染率であったことを報告した (尿道炎 31%、一般男性 23.1%) (Shigehara K, et al; Int J Urol 2010;17:563-9, 中嶋一史, 重原一慶, 他; 日性感染症学会誌 2013; 24:133-9)。すなわち、HPV 感染症は、最も多い性感染症の 1 つと考えられる。

男性における主な HPV 感染部位は外性器であり、亀頭・陰茎・冠状溝・内板から HPV は高頻度に検出されている (Giuliano AR, et al; Lancet 2011;377:932-40)。一方、近年、我々は尿路も HPV 感染の好発部位であり、液状細胞診の手法を応用して尿検体を用いた尿路 HPV 感染のスクリーニング法について多数報告してきた。健常ボランティアおよび尿道炎患者を対象とした我々の過去の検討では、尿検体における HPV 検出率は、健常者 3.3%、尿道炎患者で 21.0% であった (Kawaguchi S, Shigehara K, et al. J Clin Microbiol. 2012;50:401-6)。また、845 例の泌尿器科外来を受診した患者の尿検体を使用した大規模疫学調査では、尿路 HPV 検出率は 6.2% であり、尿道炎および尿路上皮癌が独立した risk 因子であった (Nakashima K, Shigehara K, et al. J Infect Chemother. 2018;24:713-7)。このように、男性では外性器だけでなく、尿路も HPV 感染の感染部位として重要であると言える。

近年、HPV 感染は子宮頸癌以外の癌の発生にも関連していることが報告されており、口腔咽頭癌、咽頭癌、肛門癌、陰茎癌など男性に多い癌と HPV 感染との関連性が明らかになってきた。男性において尿路も重要な HPV 感染部位であることを考えると、尿路 HPV 感染の病原性、特に膀胱癌との関連性について疑問が挙げられる。膀胱癌組織における HPV 検出率は 0-81% と多岐にわたっており、一定の見解が得られていない (重原一慶, ほか: 臨床と微生物, 2011;38:51-6)。しかし、近年、HPV が膀胱上皮に感染して、発癌を引き起こすことを支持する報告も認められるようになってきた (Jørgensen KR, et al. Scand J Urol 2018;52:371-376, Li N, et al. J Infect Dis. 2011;204:217-23)。今後、膀胱 HPV 感染の自然史の解明や、HPV 感染と膀胱癌発生との関連性についてのさらなる検討が期待される。

しかし膀胱 HPV 感染を調査するためには、麻酔科下で膀胱粘膜を採取しなければならず、検体採取に強い侵襲を伴うのが問題となっており、健常者を含め膀胱の HPV 感染の調査はほとんどされていない。膀胱 HPV 感染の自然史を解明するためには、侵襲性の少ない検体採取法の開発も必要である。

現在、世界中で男性においても HPV 感染は無視できないものである認知されるようになり、世界約 80 か国において男性に対する HPV ワクチンに任意接種が認められている。一方、本邦において 1124 例の一般男性を対象にしたプラセボ比較対照試験では、4 価 HPV ワクチンの有効性は 86% と良好な成績が報告された (Mikamo H, et al: Vaccine 2019;37:1651-8)。しかし本邦では、その副作用の問題で、女性でさえもワクチン接種の再開の見込みが立たず、男性に対するワクチン接種の適応拡大の動きはない。男性に対する HPV 感染予防ワクチン接種適応拡大のためにも、男性における HPV 感染の重要性・病原性に関するエビデンスの蓄積は必要である。

2. 研究の目的

まず、膀胱 HPV 感染を調査するためのより侵襲性の少ない方法を開発する。泌尿器科の日常臨床において、膀胱内の細胞診評価として膀胱洗浄液が汎用されている。尿検体と膀胱洗浄液検体の HPV 検出率および HPV 遺伝子型判定を比較し、膀胱洗浄液が膀胱内 HPV 感染を反映しているかについて調査する。つぎに膀胱癌患者の膀胱癌組織検体を用いて、HPV 感染と発癌との関連性について検討する。

3. 研究の方法

経尿道的膀胱腫瘍切除術が施行された膀胱癌患者を対象として、尿検体・膀胱洗浄液検体を採取する。各患者より尿検体 (中間尿) および膀胱洗浄液を、それぞれ 15ml 程度を採取し、SMI test-Ex を用いて DNA を採取し、液状 s 化検体処理後に グロビン・HPV-DNA の有無を、nested PCR 法を用いて調査する。HPV 陽性検体においては flow through hybridization 法を応用した HPV genoarray kit (HyBri-Max™) を用いて、HPV の型判定を行う。尿検体と膀胱洗浄液検体の HPV 検出率、HPV 遺伝子型分布を比較し、両検体における HPV 検出の一致率を検討する。

次に、HPV 陽性の膀胱洗浄液検体の細胞診標本を作製し、*in situ* hybridization (ISH) 法を用いて細胞内の HPV-DNA の局在を調査し、どの細胞 (尿道か膀胱内の尿路上皮など) に HPV が感染していたのかについて検討する。

さらに手術で採取した膀胱癌組織包埋パラフィン切片を用いて、パラフィン切片から DNA を採取し、HPV-DNA の有無を調査し、ISH 法を用いて HPV-DNA の局在を調べ、腫瘍組織内に HPV 感染が実在するかを観察する。

4. 研究成果

泌尿器科外来を受診し、膀胱癌を疑い経尿道的手術 (TUR-Bt) を施行した 233 例の患者のうち、自然尿および膀胱洗浄液を採取できた 201 例 (男性 167 例、女性 34 例) を最終解析とした。各検体から DNA を採取し、GP5 + /6+ および MY09/11 プライマーを使用した Nested-PCR 法を用いて HPV-DNA の有無を確認し、HPV が陽性となった検体において遺伝子型判定を実施した。自然尿および洗浄液における HPV の検出率は、それぞれ 9.5% および 7.0% であり (表 1)、型判定の結果は、両検体の HPV 遺伝子型は全く一致していなかった ($\kappa = -0.431$) (表 2)。それゆえ、尿検体から HPV が検出された多くの場合は「膀胱内感染」を意味するものではなく「尿道感染」であった可能性が示唆された。次に、膀胱洗浄液で検出された HPV の由来が膀胱であることを証明するために、膀胱洗浄液検体を用いて in situ hybridization (ISH) 法にて細胞診評価で HPV-DNA の存在部位を観察したところ、55.7% (約過半数) の検体において、HPV-DNA が尿路上皮細胞の核内に観察できた。次に、洗浄液検体で検出された HPV-DNA が膀胱腫瘍からの由来であるか否かを検討するため、パラフィン包埋組織検体を用いて ISH を行ったところ、66.7% に症例で腫瘍組織内に HPV-DNA シグナルを確認できた。さらに、これらの検体のすべてにおいて ISH シグナルは核内に dot 状に分布しており、HPV-DNA が integrate されている可能性が示唆された。

最終的には洗浄液で HPV 陽性であった 88.9% の症例で、細胞診 (尿路上皮細胞) もしくは腫瘍組織内に HPV-DNA の存在が確認された。本研究によって洗浄サンプルで検出された HPV-DNA が膀胱に由来することが多いことが示され、膀胱洗浄液の使用は、膀胱における HPV 感染率の調査に適用できる可能性が示唆された。また、HPV-DNA が integrate されていることから、感染した HPV が腫瘍発生に関連している可能性が考えられた。現在、膀胱洗浄液検体を定期的に採取することにより膀胱 HPV 感染の自然史について検討している。また、膀胱腫瘍から HPV-DNA が検出された検体において、HPV の発癌蛋白である E7 の発現について、免疫組織化学検査を用いて検証している。

表 1

	自然尿 n (%)	膀胱洗浄液 n (%)
HPV検出 延べ	19 (9.5)	14 (7.0)
高リスク型	15 (7.5)	8 (4.0)
低リスク型	10 (5.0)	4 (2.0)
リスク不明	1 (0.5)	4 (2.0)

表 2

高リスク型			低リスク型		
遺伝子型	自然尿 n (%)	膀胱洗浄液 n (%)	遺伝子型	自然尿 n (%)	膀胱洗浄液 n (%)
16	6 (31.6)	4 (28.5)	11	3 (15.8)	2 (14.3)
18	2 (10.5)	1 (7.1)	42	3 (15.8)	0
39	1 (5.3)	0	43	1 (5.3)	0
51	1 (5.3)	0	44	2 (10.5)	2 (14.3)
52	3 (15.8)	2 (14.3)	81	1 (5.3)	0
58	1 (5.3)	0			
59	1 (5.3)	0			
68	0	1 (7.1)			

リスク不明型		
遺伝子型	自然尿 n (%)	膀胱洗浄液 n (%)
不明	1 (5.3)	4 (28.5)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kitamura T, Suzuki M, Shigehara K, Fukuda K.	4. 巻 22
2. 論文標題 revalence and risk factors of human papillomavirus infection among Japanese female people: a nationwide epidemiological survey by self-sampling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian Pac J Cancer Prev	6. 最初と最後の頁 1843, 1849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31557/APJCP.2021.22.6.1843.	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 北村 唯一, 鈴木 基文, 重原 一慶, 福田 和子	4. 巻 20
2. 論文標題 HPV自己採取による郵送検査を用いた全国調査の中間報告 第2弾1,003例の纏め	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 性の健康	6. 最初と最後の頁 16, 22
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 北村 唯一, 鈴木 基文, 重原 一慶	4. 巻 20
2. 論文標題 亀頭のHPVは10年以上に渡り長期持続している	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 性の健康	6. 最初と最後の頁 23, 28
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 Kato Y, Shigehara K, Nakagawa T, Nakata H, Iijima M, Nakashima K, Kawaguchi S, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A.	4. 巻 112
2. 論文標題 Human papillomavirus detected in sperm of Japanese infertile males affects reproductive parameters	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Infect Dis	6. 最初と最後の頁 294, 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2021.09.029.	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 加藤佑樹, 重原一慶, 中野泰斗, 中川朋美, 岩本大旭, 八重樫洋, 飯島将司, 中嶋一史, 川口昌平, 野原隆弘, 泉浩二, 角野佳史, 溝上敦	4. 巻 31
2. 論文標題 日本人男性不妊患者の尿および精液検体からのHPV, Mycoplasma, Ureaplasma検出についての検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本性感染症学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24775/jjsti.0-2020-0001.	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 川口昌平, 重原一慶, 大阪康宏, 中川朋美, 加藤佑樹, 坂本次郎, 中嶋一史, 笹川寿之, 溝上敦	4. 巻 31
2. 論文標題 女性の初尿検体と導尿検体におけるHPV検出についての検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本性感染症学会雑誌	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24775/jjsti.0-2020-0009.	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 Kato Y, Kawaguchi S, Shigehara K, Yaegashi H, Nakashima K, Nakagawa T, Sakamoto J, Itoda I, Ueda M, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A.	4. 巻 26
2. 論文標題 Prevalence of <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i> , <i>M. hominis</i> and <i>Ureaplasma</i> spp. in the anus and urine among Japanese HIV-infected men who have sex with men.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 403, 406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.12.007.	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 Sakamoto J, Shigehara K, Shimizu K, Maeda S, Nakagawa T, Kawaguchi S, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A.	4. 巻 8
2. 論文標題 Human papillomavirus 16-positive penile Bowen's disease with an invasion in the distal urethra: A case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 SAGE Open Med Case Rep.	6. 最初と最後の頁 2050313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2050313X20918985.	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 Nakagawa T, Shigehara K, Kato Y, Kawaguchi S, Nakata H, Nakano T, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A.	4. 巻 95
2. 論文標題 Are bladder washing samples suitable for investigation of HPV infection in urinary bladder? Comparison in HPV prevalence between urine and washing samples	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Med Virol.	6. 最初と最後の頁 e28110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.28110.	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 Kitamura T, Suzuki M, Shigehara K, Fukuda K, Matsuyama T, Kume H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Prevalence of Human Papillomavirus Types 16/18 and Effect of Vaccination among Japanese Female General Citizens in the Vaccine Crisis Era	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Viruses.	6. 最初と最後の頁 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v15010159.	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15件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 加藤佑樹、重原一慶、飯島将司、川口昌平、野原隆弘、泉浩二、角野佳史、溝上敦
2. 発表標題 前立腺癌におけるHPV前立腺感染の影響と局在に関する検討
3. 学会等名 第30回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤佑樹、重原一慶、中田浩規、飯島将司、川口昌平、野原隆弘、泉浩二、角野佳史、溝上敦
2. 発表標題 高リスク型HPVは精子に感染し精子濃度および運動率低下に関連している
3. 学会等名 第40回日本アンドロロジー学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤佑樹、重原一慶、中川朋美、仲田浩規、飯島将司、中嶋一史、川口昌平、泉浩二、角野佳史、溝上敦
2. 発表標題 高リスク型HPVは精子に感染し精液検査所見に関連している
3. 学会等名 第12回日本性感染症学会北陸支部学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤佑樹、重原一慶、中川朋美、仲田浩規、飯島将司、中嶋一史、川口昌平、泉浩二、角野佳史、溝上敦
2. 発表標題 高リスク型HPVは精子に感染し精液検査所見に関連している
3. 学会等名 日本性感染症学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川口昌平、重原一慶、大阪康宏、中川朋美、加藤佑樹、坂本次郎、中嶋一史、斎藤まゆみ、笹川寿之、溝上敦
2. 発表標題 液状細胞診検体を用いた、女性の子宮頸部、外陰部擦過検体及び初尿検体のHPV検出についての検討
3. 学会等名 日本性感染症学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 重原一慶、川名敬
2. 発表標題 シンポジウム6 女性に限らないHPV関連癌について知ろう！～子宮頸癌以外のHPV関連癌
3. 学会等名 日本性感染症学会第34回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤佑樹、重原一慶、仲田浩規、川口昌平、野原隆弘、泉浩二、角野佳史、溝上敦
2. 発表標題 高リスク型HPVは精子に感染し精子濃度および運動率低下に関連している
3. 学会等名 第31回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤佑樹、重原一慶、中嶋一史、飯島将司、川口昌平、野原隆弘、泉浩二、角野佳史、溝上敦
2. 発表標題 非尿道炎日本人男性不妊患者の初尿検体からのHuman Papilloma Virus, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, 検出についての検討
3. 学会等名 第33回日本性感染症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤佑樹、重原一慶、飯島将司、川口昌平、野原隆弘、泉浩二、角野佳史、溝上敦
2. 発表標題 日本人男性不妊患者におけるHPV精液感染と精液検査所見および精液SOD阻害率についての検討
3. 学会等名 第65回日本生殖医学会学術講演会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤佑樹、重原一慶、中川朋美、岩本大旭、八重樫洋、飯島将司、川口昌平、野原隆弘、泉浩二、角野佳史、溝上敦
2. 発表標題 無症候性日本人男性不妊患者の尿および精液検体からのHPV、マイコプラズマ、ウレアプラズマ検出についての検討
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤佑樹, 重原 一慶, 中嶋 一史, 飯島 将司, 川口 昌平, 野原 隆弘, 泉 浩二, 角野 佳史, 溝上 敦
2. 発表標題 日本人男性不妊患者の初尿・精液検体からの、Human Papilloma Virus, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, 検出についての検討
3. 学会等名 第11回日本性感染症学会北陸支部総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤佑樹, 重原 一慶, 中嶋 一史, 飯島 将司, 川口 昌平, 野原 隆弘, 泉 浩二, 角野 佳史, 溝上 敦
2. 発表標題 前立腺癌におけるHPV前立腺感染の影響と局在に関する検討.
3. 学会等名 第30回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 重原一慶, 溝上敦
2. 発表標題 不易流行16. 尿路性器感染症の診断と治療. 尿道炎・梅毒・HPV感染症～近年の動向（流行）
3. 学会等名 第72回日本泌尿器科学会中部総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川朋美, 重原一慶, 加藤佑樹, 中野泰斗, 川口昌平, 仲田浩規, 野原隆弘, 泉浩二, 角野佳史, 溝上敦
2. 発表標題 膀胱洗浄液検体を用いた膀胱内HPV感染についての検討～自然尿と洗浄液検体のHPV陽性率の比較
3. 学会等名 第35回日本性感染症学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川朋美、重原一慶、加藤佑樹、川口昌平、岩本大旭、八重樫洋、野原隆弘、泉浩二、角野佳史、溝上敦
2. 発表標題 膀胱洗浄液検体を用いた膀胱内HPV感染についての検討～自然尿と洗浄液検体のHPV陽性率の比較
3. 学会等名 第26回北陸泌尿器科Research Meeting
4. 発表年 2023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	川口 昌平 (Kawaguchi Shohei) (30706883)	金沢大学・附属病院・助教 (13301)	

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