

令和 6 年 5 月 1 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10014

研究課題名（和文）間葉系幹細胞由来ペプチドを利用した炎症抑制と組織再生の両立を実現する治療法の確立

研究課題名（英文）Research aiming to achieve both inflammation suppression and tissue regeneration using secreted peptides derived from mesenchymal stem cells

研究代表者

帖佐 直幸（Chosa, Naoyuki）

岩手医科大学・歯学部・准教授

研究者番号：80326694

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）：間葉系幹細胞（MSC）は組織再生に重要な役割を担っている。本研究では、炎症の場
に集積したMSCやマクロファージから分泌されるTGF- β に着目し、組織再生への影響を調査した。TGF- β がMSCに
作用することでNGFとIL-6の両者の発現を誘導することが明らかとなった。MSCより分泌されたNGFは神経分化な
らびに神経突起伸長を誘導するとともに、同時に分泌されたIL-6が神経突起伸長を増強することが示された。さ
らにTGF- β はMSCの骨芽細胞分化における細胞外マトリックスの石灰化を誘導した。この石灰化はCTGFとの共存
下で有意に増強され、MSCの骨芽細胞分化を促進することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、間葉系幹細胞（MSC）が組織再生以外にも、免疫抑制作用などの生命維持のために重要な役割を担っ
ていることが注目されている。本研究では、炎症の場集積したMSCや炎症関連細胞から分泌されたサイトカインが
炎症抑制やそれに引き続く組織再生におよぼす影響を検討した。その結果、MSCから分泌されるSCRG1の炎症抑制
作用に加え、MSCやマクロファージから分泌されるTGF- β の組織再生能を明らかにした。本研究の成果はペプチ
ド製剤の開発や、免疫担当細胞とMSCの相互作用を解明、さらには歯周炎や慢性関節リウマチなど炎症性骨吸収
や組織破壊を伴った疾患の治療法確立にも寄与するものである。

研究成果の概要（英文）：Mesenchymal stem cells (MSCs) play an important role in tissue regeneration.
In this study, we investigated the effects of TGF- β secreted from MSCs and macrophages accumulated
in inflamed tissues on tissue regeneration. MSCs stimulated by TGF- β had increased expression
levels of both NGF and IL-6. NGF secreted by the MSCs induced neurite outgrowth, and neurite
outgrowth was enhanced by IL-6, which was also secreted. On the other hand, TGF- β induced
extracellular matrix mineralization during osteogenic differentiation of MSCs. This mineralization
was significantly enhanced in the presence of CTGF. Therefore, it was suggested that CTGF promotes
osteogenic differentiation of MSCs.

研究分野：生化学

キーワード：間葉系幹細胞 炎症抑制 組織再生

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、間葉系幹細胞 (MSC) が組織再生以外にも、免疫抑制作用などの生命維持のために重要な役割を担っていることが注目されている。我々は、MSC の幹細胞性 stemness を維持するサイトカイン様ペプチドとして SCRG1 を報告した (Aomatsu et al., Sci Rep, 2014)。SCRG1 は BST-1/integrin 複合体を介して PI3K/Akt 経路を活性化し、オートクリンに MSC の遊走も促進する。一方、我々は線維芽細胞やマクロファージから分泌された炎症性サイトカイン IL-1、IL-6、TNF- α が MSC の遊走を促進するケモカイン SDF-1、MCP-1 の発現を誘導するとともに、MSC における抗炎症性サイトカイン TGF- β 、IL-10 の発現をも増強することを見出した (Suzuki et al., Stem Cells Int, 2017)。すなわち線維芽細胞由来のケモカインと MSC 由来の SCRG1 が相乗的に作用することで、より効果的な MSC の遊走が実現され、結果的に TGF- β や IL-10 による炎症の収束が期待される。加えて、SCRG1 はマクロファージにおける LPS 誘導性ケモカイン CCL22 の発現を抑制し (Inoue et al., Mol Med Rep, 2017)、マクロファージにおけるケモカイン受容体 CCR7 の発現を誘導した (相原, 岩手医科大学歯学雑誌, 2020)。興味深いことに CCR7 の発現が誘導されたマクロファージは、CCL19 特異的に走化性が促進された。即ち、MSC は炎症性細胞の集積を抑制するとともに、炎症の収束に伴ってマクロファージがリンパ組織へとホーミングするメカニズムに関与する可能性が示唆された。以上の我々のこれまでの研究成果から、炎症部位に集積した MSC から分泌された SCRG1 は、MSC の stemness 維持と遊走促進に寄与するとともに、マクロファージに作用して炎症の抑制ならびに炎症の収束、それに引き続く組織再生を促進するとの仮説を得た。そこで本研究では、炎症の場に集積した MSC や炎症関連細胞から分泌されたサイトカインが炎症抑制やそれに引き続く組織再生におよぼす影響を検討した。

2. 研究の目的

炎症の場に集積した MSC やマクロファージから分泌される TGF- β が、MSC やマクロファージにオートクリン/パラクリンに作用して炎症の抑制や収束、ならびにそれに引き続く組織再生に寄与することを明らかにする。様々なサイトカインの作用を分子レベルで解明するとともに、炎症抑制と組織再生を両立するペプチド創薬ならびに細胞治療 cell therapy への応用へと発展させることを目的とする。本研究では以下の項目について実施した。

1) 神経細胞分化における TGF- β の役割

神経系の修復や再生には神経成長因子 NGF が局所に産生・分泌されると考えられている。一方、TGF- β 1 は免疫応答の制御に重要な役割を果たすと同時に、NGF の発現を誘導することが知られている。我々は、ラット歯周靭帯由来 MSC において、TGF- β 1 が NGF の発現を促進することを報告している (Ohta et al., Int J Mol Med, 2018)。この NGF の発現誘導は炎症性サイトカイン TNF- α や IL-1 によって有意に抑制された。すなわち、炎症性サイトカインは MSC における NGF の発現・分泌を抑制することで、神経修復機能を負に制御することが示唆される。本研究では炎症および抗炎症性の両者の性質を有する IL-6 に着目し、MSC における TGF- β 1 誘導性 NGF の発現、ならびに IL-6 が神経突起伸長に与える影響を検討した。

2) 骨芽細胞分化における TGF- β の役割

我々は TGF- β 1 が MSC の骨芽細胞分化を誘導することを報告している (Yokota et al., Int J Mol Med, 2014)。一方、CTGF は様々な細胞において細胞外マトリックスタンパクの合成促進、細胞増殖や分化に関与している。加えて、CTGF の過剰ならびに過少発現は骨形成不全を引き起こすことから、CTGF が骨形成に関与していることが強く示唆されている。本研究では、ヒト MSC における TGF- β 1 誘導性の骨芽細胞分化について CTGF の影響を調査した。また、TGF- β 1 および CTGF によって誘導される細胞内シグナル伝達経路を同定し、CTGF が MSC の骨芽細胞分化を制御するメカニズムについて検討した。

3. 研究の方法

1) 神経細胞分化における TGF- β の役割

ヒト骨髄由来 MSC 株である UE7T-13 細胞を TGF- β 1 で処理し、サイトカイン・ケモカイン・成長因子の mRNA 発現について RT-qPCR 法で調査した。TGF- β 1 誘導性 IL-6 の発現については、細胞内シグナル伝達経路に特異的な阻害剤の影響を確認するとともに、タンパク質の分泌を ELISA 法で検討した。さらに以下に示す二種類の方法を用いて、神経細胞様モデル細胞である PC12 細胞における神経突起伸長に及ぼす NGF ならびに IL-6 の影響を評価した。最初に、UE7T-13 細胞

胞を TGF- β 1 で前処理し、TGF- β 1 誘導性の NGF および IL-6 が分泌された培養上清を調整した。可用性 IL-6 受容体 (sIL-6R) と sIL-6R 中和抗体を添加した培養上清で PC12 細胞を 72 時間培養した。さらに、UE7T-13 細胞と PC12 細胞を trans-well チャンバーを用いて非接触型共培養を行った。細胞を TGF- β 1 で処理後、sIL-6R と sIL-6R 中和抗体を添加して 72 時間培養した。以上の実験を実施することで、UE7T-13 細胞から分泌された TGF- β 1 誘導性 NGF ならびに IL-6 が PC12 細胞の神経突起伸長に及ぼす影響を評価した。

2) 骨芽細胞分化における TGF- β 1 の役割

ヒト骨髄由来 MSC 株である UE7T-13 細胞を使用した。最初に、TGF- β 1 誘導性の骨芽細胞分化における CTGF の役割を検討するために、TGF- β 1 または CTGF によって活性化される細胞内シグナル伝達経路を抗リン酸化抗体を用いたウェスタンブロット法によって同定した。次に、UE7T-13 細胞を TGF- β 1 ならびに CTGF で単独または共処理し、RT-qPCR 法を用いて骨芽細胞分化マーカーの mRNA 発現量を調査した。アルカリホスファターゼの発現については活性染色も併せて行った。さらに、TGF- β 1 および CTGF によって誘導される細胞外マトリックスの石灰化をアリザリンレッド染色で評価した。

4. 研究成果

1) 神経細胞分化における TGF- β 1 の役割

UE7T-13 細胞における NGF の mRNA 発現は、TGF- β 1 刺激によって濃度・時間依存的に促進された。この NGF の発現促進は、IL-6 や sIL-6R の存在の有無に影響されなかった。加えて、TGF- β 1 刺激は UE7T-13 細胞における IL-6、FGF-2、TGF- β 1 の mRNA 発現をも促進した。IL-6 の発現については、ELISA 法によるタンパク質の分泌増強ならびに TGF- β 1 Type1 受容体と MEK/ERK の各阻害剤による発現抑制の効果が確認された。さらに、TGF- β 1 で前処理された UE7T-13 細胞の培養上清に sIL-6R を添加して PC12 細胞を培養した結果、神経突起伸長が顕著に増強された (図 1A)。この増強効果は sIL-6R 中和抗体で有意に抑制された。同様に trans-well チャンバーを用いた UE7T-13 細胞と PC12 細胞の非接触型共培養においても、sIL-6R 添加により PC12 細胞の神経突起伸長が増強し、sIL-6R 中和抗体で抑制された (図 1B)。また、TGF- β 1 は PC12 細胞における NGF ならびに IL-6 の発現に影響を与えなかった。

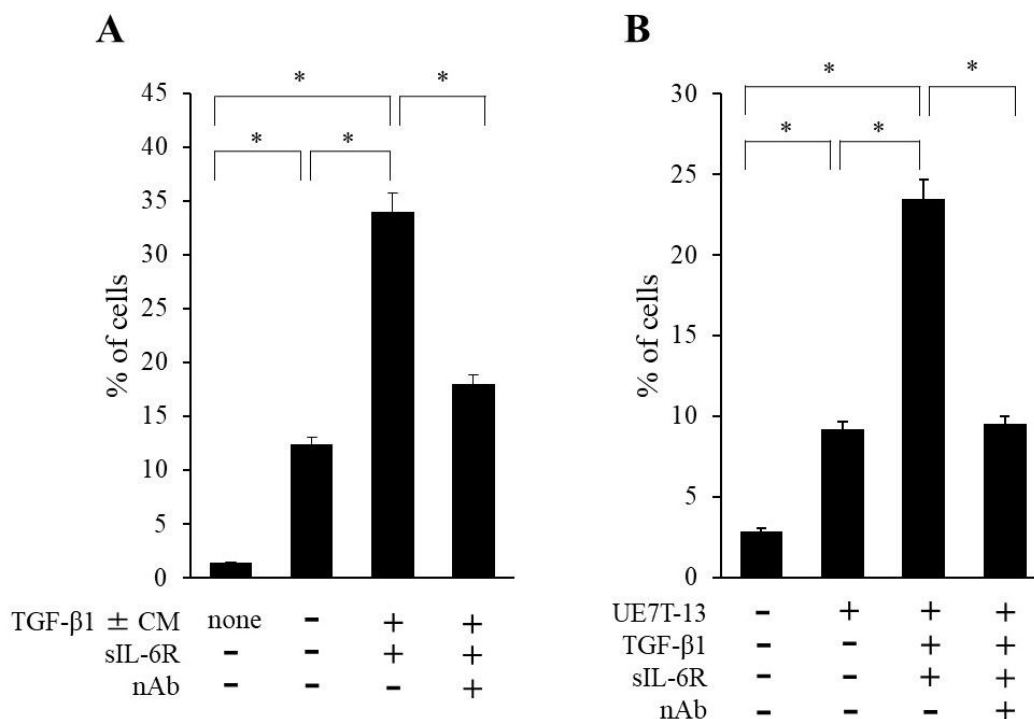


図 1. TGF- β 1 誘導性 IL-6 発現は PC12 細胞における NGF 依存性神経突起伸長を増強する

TGF- β 1 は主として Smad 経路を介して転写因子 Smad2/3 を活性化することで標的遺伝子の転写を調節する。また、MAP キナーゼ経路として MEK/ERK、JNK、p38 MAPK を活性化することも知られている。本研究において、UE7T-13 細胞における TGF- β 1 誘導性 IL-6 の発現増強は TGF- β Type1 受容体ならびに MEK 阻害剤によって抑制されたが、Smad 経路阻害剤の効果は認められなかった。このことから、MSC における TGF- β 1 誘導性 IL-6 の発現増強は MEK/ERK を介することが示された。一方、PC12 細胞は NGF 刺激で交感神経様ニューロンへと分化することから、神経突起伸長のモデル細胞として汎用される。本研究において、TGF- β 1 で前処理された UE7T-13 細胞の培養上清に sIL-6R を添加して PC12 細胞を培養した結果、神経突起伸長が顕著に増強され、この増強効果は sIL-6R 中和抗体で抑制された。UE7T-13 細胞と PC12 細胞の非接触型共培養においても、同様に sIL-6R 添加により PC12 細胞の神経突起伸長が増強し、sIL-6R 中和抗体で抑制された。この結果から、TGF- β 1 刺激によって MSC から分泌された NGF が PC12 の神経突起伸長を誘導し、同様に分泌された IL-6 が神経突起伸長を増幅させることが強く示唆された。IL-6 は、膜型受容体と結合すると glycoprotein-130 (gp130) と会合し、主として JAK/STAT 経路を活性化する。膜型受容体を発現しない細胞に対しては sIL-6R と複合体を形成することで作用を発揮する。本研究において PC12 細胞における IL-6 のシグナル伝達経路は明らかになっておらず、IL-6 の神経分化ならびに神経突起伸長の分子メカニズムの解明は今後の課題である。MSC の免疫調節は細胞間接触と液性因子によって制御される。本研究では TGF- β 1 が MSC に作用することで NGF と IL-6 の両者の発現を誘導することが明らかとなった。MSC より分泌された NGF は神経分化ならびに神経突起伸長を誘導するとともに、同時に分泌された IL-6 が神経突起伸長を増強することが示された。これらの結果は、TGF- β 1 に暴露された MSC の存在する微小環境下では、神経分化と成長が促進されることが示唆される。

2) 骨芽細胞分化における TGF- β の役割

TGF- β 1 と CTGF の単独または共処理によって活性化される細胞内シグナル伝達経路を同定した(図2)。TGF- β 1 の単独処理は ERK1/2 のリン酸化を促進したが、CTGF との共処理においてリン酸化は抑制された。また、TGF- β 1 と CTGF の共処理は p38 MAPK のリン酸化を有意に増強した。一方、TGF- β 1 の主要経路として知られる Smad2/3 のリン酸化は認められなかった。骨芽細胞分化マーカー遺伝子の発現については、TGF- β 1 と CTGF の共処理はアルカリホスファターゼ (ALPL)、I 型コラーゲン (COL)、オステオポンチン (OPN) の mRNA 発現を有意に促進した。興味深いことに、骨シアロタンパク (BSP) とオステオカルシン (OSC) は CTGF の単独処理によっても発現が促進された。これらの発現は p38 MAPK 阻害剤処理で完全に抑制された。また、アルカリホスファターゼ活性染色は TGF- β 1 と CTGF の共処理によってのみ増強し、p38 MAPK 阻害剤処理によって抑制された。さらに、TGF- β 1 による石灰化の促進は CTGF との共処理によってさらに増強され、p38 MAPK 阻害剤または MEK/ERK 阻害剤処理で完全に抑制された(図3)。

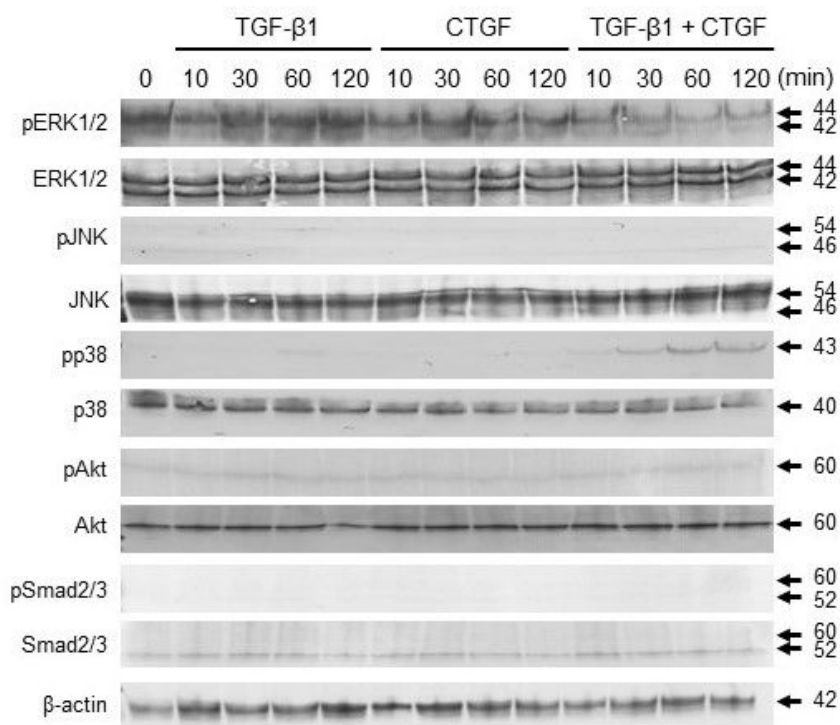


図2. TGF- β 1 と CTGF によって活性化される細胞内シグナル伝達経路の同定

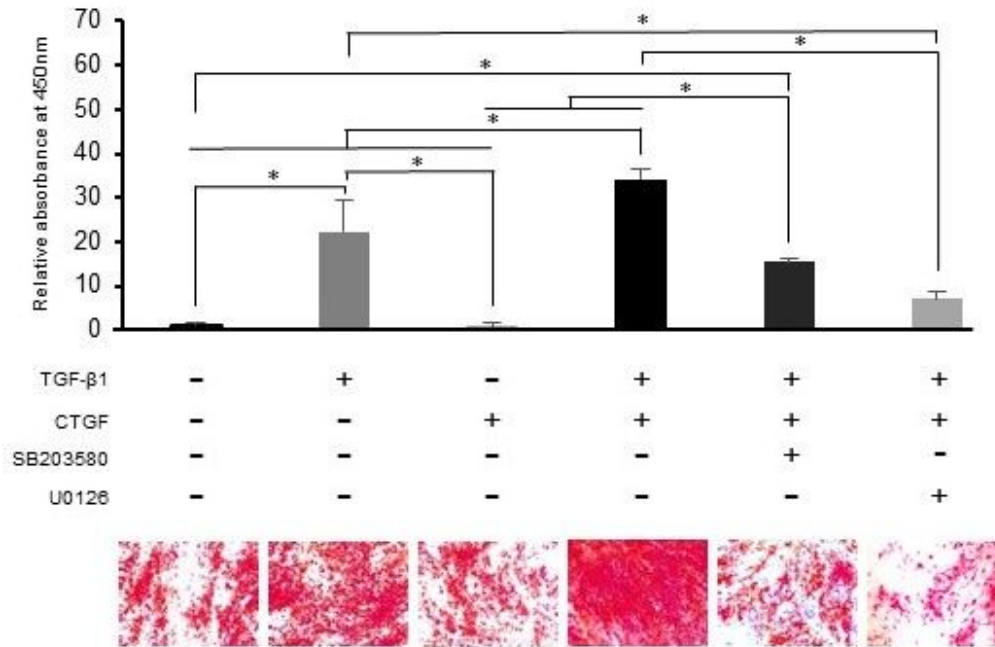


図3. CTGF は MSC における TGF-β1 誘導性骨芽細胞分化を p38 MAPK 経路を介して増強する

MSC における TGF-β1 と CTGF の共処理は p38 MAPK のリン酸化を促進することが示された。CTGF は TGF-β1 のレセプターへの結合を増強することが報告されている。したがって、CTGF 存在下では TGF-β1 の作用が増強され、p38 MAPK の活性化が促進することが示唆された。さらに、TGF-β1 と CTGF の共処理は、骨芽細胞分化マーカー遺伝子の mRNA 発現を上昇させた。また、CTGF 単独処理においても BSP と OSC の mRNA 発現レベルを上昇させた。我々はこれまでの研究で、同細胞において TGF-β1 と PDGF との共処理が ALPL と BSP の mRNA 発現レベルを促進することを報告している (Yokota et al, Int J Mol Med, 2014)。本研究では、TGF-β1 と CTGF の共処理が ALPL に加え COL や OPN、さらには CTGF 単独でも BSP と OSC の発現を誘導することが示された。すなわち、CTGF は MSC における TGF-β1 誘導性の骨芽細胞分化において、分化の中期から後期における細胞外マトリックスタンパクの産生を促進することが示唆された。さらに、TGF-β1 は MSC の骨芽細胞分化における細胞外マトリックスの石灰化を誘導した。加えて、この石灰化は CTGF との共存下で有意に増強され、p38 MAPK 阻害剤ならびに MEK/ERK 阻害剤によって完全に抑制された。TGF-β1 は ERK1/2 のリン酸化を促進するものの、CTGF の存在下でそのリン酸化は抑制されることから、CTGF は TGF-β1 によって活性化される MEK/ERK 経路依存的に骨芽細胞分化へ関与することが示唆された。以上の結果から、CTGF は p38 MAPK や MEK/ERK を含む MAP キナーゼ経路の活性化を調節することで、MSC における TGF-β1 誘導性骨芽細胞分化を促進することが示唆された。

<引用文献>

Aomatsu E. et al., Scientific Reports, 4:3652, 2014.
 Suzuki K. et al., Stem Cells International, 2017:3296498, 2017.
 Inoue M. et al., Molecular Medicine Reports, 15:4069-4076, 2017.
 相原恵子, 岩手医科大学歯学雑誌, 45:35-45, 2020.
 Ohta M. et al., International Journal of Molecular Medicine, 43:1484-1494, 2018.
 Yokota J. et al., International Journal of Molecular Medicine, 33:534-542, 2014.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Yokota Seiji, Chosa Naoyuki, Matsumoto Shikino, Satoh Kazuro, Ishisaki Akira	4. 巻 50
2. 論文標題 Extracellular adenosine 5'-diphosphate promotes MCP-1/CCL2 expression via the P2Y13 purinergic receptor/ERK signaling axis in temporomandibular joint-derived mouse fibroblast-like synoviocytes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Biology Reports	6. 最初と最後の頁 1595 ~ 1602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-022-08125-2	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 Asanuma Kanna, Yokota Seiji, Chosa Naoyuki, Kamo Masaharu, Ibi Miho, Mayama Hisayo, Iri? Tarou, Satoh Kazuro, Ishisaki Akira	4. 巻 65
2. 論文標題 Hydrogen peroxide-induced oxidative stress promotes expression of CXCL15/Lungkine mRNA in a MEK/ERK-dependent manner in fibroblast-like synoviocytes derived from mouse temporomandibular joint	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 97 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2022.12.002	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 Yoshida Hironori, Yokota Seiji, Satoh Kazuro, Ishisaki Akira, Chosa Naoyuki	4. 巻 66
2. 論文標題 Connective tissue growth factor enhances TGF- β 1-induced osteogenic differentiation via activation of p38 MAPK in mesenchymal stem cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 68 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2024.01.004	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 Miyamae Y, Ohta M, Sato K, Ishisaki A, Chosa N.	4. 巻 47
2. 論文標題 TGF- β 1-induced IL-6 expression via MEK pathway in mesenchymal stem cells enhances NGF-dependent neurite extension in PC12 cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dental Journal of Iwate Medical University	6. 最初と最後の頁 19-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20663/iwateshigakukaishi.47.1_19	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 杉山由紀子, 小宅達郎, 帖佐直幸, 佐藤華子, 阿部 晶子, 岸光男	4. 巻 47
2. 論文標題 化学療法中の唾液及び末梢血中白血球量の変動と口腔粘膜炎症症の関連 - 臨床的縦断研究 -	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 岩手医科大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20663/iwateshigakukaishi.47.1_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 Matsumoto Shikino, Yokota Seiji, Chosa Naoyuki, Kyakumoto Seiko, Kimura Hitomichi, Kamo Masaharu, Satoh Kazuro, Ishisaki Akira	4. 巻 20
2. 論文標題 Receptor tyrosine kinase ligands and inflammatory cytokines cooperatively suppress the fibrogenic activity in temporomandibular joint-derived fibroblast-like synoviocytes via mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6. 最初と最後の頁 1967 ~ 1974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2020.8944	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 Shikino MATSUMOTO, Seiji YOKOTA, Seiko KYAKUMOTO, Naoyuki CHOSA, Kazuro SATOH	4. 巻 45
2. 論文標題 Adenosine 5'-triphosphate strengthens receptor tyrosine kinase-mediated suppression of fibrogenic activity in fibroblast-like synoviocytes derived from mouse temporomandibular joints possibly through P2Y2, P2Y4, and P2Y13 purinergic receptors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dental Journal of Iwate Medical University	6. 最初と最後の頁 23 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20663/iwateshigakukaishi.45.1_46	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7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 浅沼莞奈, 横田聖司, 帖佐直幸, 阿部カレン, 佐藤和朗, 石崎明
2. 発表標題 変形性顎関節症における酸化ストレスを介した無菌性炎症の発症メカニズムの解明
3. 学会等名 歯科基礎医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田弘法, 阿部カレン, 浅沼莞奈, 菊池恵美子, 横田聖司, 石崎明, 佐藤和朗, 帖佐直幸
2. 発表標題 間葉系幹細胞におけるTGF-誘導性の骨芽細胞分化に対するCTGFの促進的作用について
3. 学会等名 日本生化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阿部カレン, 横田聖司, 浅沼莞奈, 吉田弘法, 間山寿代, 帖佐直幸, 佐藤和朗, 石崎明
2. 発表標題 変形性顎関節症において発現誘導される炎症性サイトカインの網羅的解析研究
3. 学会等名 日本生化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浅沼莞奈, 横田聖司, 松本識野, 吉田弘法, 阿部カレン, 帖佐直幸, 間山寿代, 石崎明, 佐藤和朗
2. 発表標題 マウス顎関節由来線維芽細胞様滑膜細胞における酸化ストレス環境下での炎症反応促進機構について
3. 学会等名 日本矯正歯科学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横田 聖司 , 帖佐 直幸 , 客本 齊子 , 加茂 政晴 , 石崎明
2. 発表標題 顎関節由来線維芽細胞様滑膜細胞におけるADPのケモカイン発現への影響
3. 学会等名 日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅沼莞奈, 横田聖司, 帖佐直幸, 松本識野, 間山寿代, 石崎明, 佐藤和朗
2. 発表標題 酸化ストレスがマウス顎関節由来線維芽細胞様滑膜細胞におけるケモカインの発現に与える影響について
3. 学会等名 日本矯正歯科学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横田聖司, 帖佐直幸, 松本識野, 客本齋子, 加茂政晴, 石崎明
2. 発表標題 顎関節由来線維芽細胞様滑膜細胞におけるケモカイン発現へのeATPの影響
3. 学会等名 日本生化学会大会(Web)
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	下山 佑 (Yu Shimoyama) (90453331)	岩手医科大学・歯学部・准教授 (31201)	削除：2023年2月2日

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