

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03833

研究課題名(和文) マクロファージを介した肝微小環境リプログラミングに基づくNASH治療

研究課題名(英文) Macrophage-mediated reprogramming of liver microenvironment for NASH treatment

研究代表者

戸井田 力 (Toita, Riki)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・上級主任研究員

研究者番号：40611554

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)：メタボ疾患の肝臓の表現型であるMASHは「脂肪変性」、「炎症」、「線維化」を病理学的な特徴とし、肝硬変や肝細胞ガンに進行する疾患である。近年、世界的に急増しているが、研究開始当初、認可薬が存在しなかった。マクロファージは、MASHを正負に制御する免疫細胞であり、その表現型の制御によりMASHを治療できるか研究した。マクロファージに親和性を有するナノ医薬を合成し動物モデルでその有効性を検証した。体内で表現型を制御できること、それによりMASH病態が改善することを見出した。また、MASHの原因となる脂肪炎症・脂肪線維化に対しても有効であることが分かった。本ナノ医薬は、MASHの治療薬となりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MASHは急増している疾患であるが認可薬が無い。開発したナノ医薬が動物モデルにおいてMASH治療に有効である可能性を見出した。MASHの原因となる脂肪炎症・線維化の制御も可能であった。デザインを改良することで広範なメタボ疾患の治療に有効である可能性があるが、今後詳細な研究が必要であろう。マクロファージの表現型と線維化の関係は生物学・医学研究により明瞭になりつつある。しかし、その知見を活用した薬の研究は限定的であった。本研究では、マクロファージ表現型スイッチング技術を開発するとともに、表現型制御が線維症治療に有効であることを実証した。今後、より詳細な作用機序に関する研究が必要であろう。

研究成果の概要(英文)：MASH (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis) is a liver phenotype of metabolic disease characterized by "steatosis," "inflammation," and "fibrosis," which progresses to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In recent years, MASH has been rapidly increasing worldwide, but at the beginning of the research, there were no approved drugs. Since macrophages are immune cells that positively and negatively regulate MASH, we sought to investigate the possibility of treating MASH by modulating their phenotype. Newly synthesized nanomedicines showed a high affinity for pro-fibrotic macrophages in vitro and in vivo. In animal MASH models, nanomedicine can modulate the phenotype in MASH livers and thereby improve the MASH pathology. The nanomedicines was also found to be effective against inflammation and fibrosis occurring in the adipose tissues, an origin of MASH. This nanomedicine could be a potential therapeutic agent for MASH and metabolic disorders.

研究分野：生体機能材料

キーワード：ナノ医薬 慢性炎症 マクロファージ 肝星細胞 線維症 MASH (NASH) MASLD (NAFLD) メタボリックシンドローム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

本研究では、メタボ疾患の肝臓の表現型である非アルコール性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis; NASH)を標的とした。つい最近、NASHはMetabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)の病名への変更が発表されたため本疾患を以後MASHと呼ぶ。

現在、世界的に過食や運動不足を起因とする肥満が急増し、世界中で生活習慣病の罹患率は増加の一途を辿っている。メタボ疾患はアンメットメディカルニーズの高い、MASH、肥満関連球体腎症 (Obesity-related glomerulopathy; ORG) /慢性腎臓病 (Chronic kidney disease; CKD)、2型糖尿病、一部のガンの危険因子であり、これに伴う死亡率上昇や医療コスト膨張は大きな社会問題となっている。近年の臨床エビデンスによると、BMI > 30の肥満患者のMASHの合併率は約80%であり [1]、ORGについては、BMI 25の患者に対して、BMI 35および40の肥満患者は糸球体濾過量の減少リスクがそれぞれ28%、46%増加する [2]。これまでに、生活習慣の改善指導や、種々の危険因子を標的とした様々な予防・治療法が研究されてきたが、これらの生活習慣病を必ずしも十分に制御できていない。研究開始当初、MASHに対しては認可薬すらない現状であった (2024年3月、初のMASH治療薬 (Rezdiffra) が米FDAに迅速承認)。

「慢性炎症」は、肥満の脂肪組織、ならびに肥満に起因する生活習慣病の共通の基盤病態である [3 - 6]。炎症は生体防御や組織恒常性の維持に不可欠な反応であるが、この慢性化 (慢性炎症) に伴う長期のストレス応答は、個々の細胞異常が集約した組織恒常性の破綻を導き、その結果、臓器の機能異常や構造破壊、最終的には不可逆的な線維化が発症する。MASHの肝線維化は肝硬変・ガンへの進展に関与する因子である。脂肪細胞は過剰なエネルギーを中性脂肪として貯蔵する「代謝臓器」としてだけでなく、種々のホルモンやサイトカインを産生することで、全身の糖・脂質の代謝を調節する「内分泌臓器」として機能する。しかしながら、肥満の白色脂肪組織で生じる慢性炎症は脂肪線維化を誘導し、白色脂肪細胞の脂肪貯蔵能の低下、代謝調節機構の破綻が起こる [3]。それだけでなく、脂肪組織の慢性炎症は、血中の炎症因子 (サイトカイン・ケモカイン・飽和脂肪酸) を亢進する [3]。これらの脂肪組織の異常は、遠隔臓器の慢性炎症を導き生活習慣病 (MASH) の発症を促進するばかりか、最終的には線維症による臓器不全の原因となる (図1) [4 - 6]。したがって、MASHの進行抑制や治療には、その起点となる脂肪炎症、個々の臓器の慢性炎症を一挙に制御するとともに、一旦壊れた組織の修復を促進する機能を併せ持つアイデアが重要である。

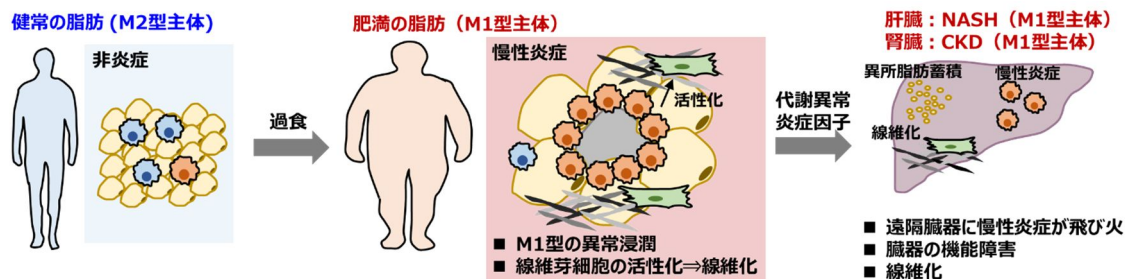


図1 肥満によるマクロファージ表現型の異常は生活習慣病の主因となる。

マクロファージは「慢性炎症」と「組織修復」のスイッチングに関与する免疫細胞であり、「炎症性 (M1型)」と「抗炎症性・修復性 (M2型)」の全く相反した表現型を示す。健全な脂肪組織ではマクロファージ表現型のバランスが適切に制御されているが、肥満の脂肪組織はM1型が豊富であるため慢性炎症の環境である (図1) [3 - 6]。M1型は炎症因子、線維化促進因子や活性酸素を分泌し、肥満を助長するとともに、慢性炎症を誘導し脂肪組織の線維化やインスリン抵抗性を促進する。一方、M2型は抗炎症因子や成長因子を分泌し、炎症収束し、線維化の抑制や転帰、組織修復の促進に関与する。MASHにおいても、M1型は疾患の進展に寄与するが、M2型は保護的かつ修復的に機能する。MASH肝臓におけるマクロファージ表現型の役割を図2に示した [4, 5]。M1型は、肝臓の慢性炎症環境を導き、脂肪肝や線維化を促進する。一方、M2型はこれらに抑制的に機能するだけでなく、線維化のリバースや壊れた実質細胞の修復にも関与すると考えられている。以上のことから、M1型をM2型にスイッチングする医薬品は、慢性炎症環境を組織修復環境に反転し、脂肪炎症の制御、生活習慣病の予防や治療に有用であると期待される。しかし、このアイデアは検証されていなかった。

2. 研究の目的

本提案研究の目的は、マクロファージ表現型の制御による生活習慣病の予防・治療薬を開発することである。すなわち、薬の全身投与により、体内で悪玉のM1型から善玉のM2型へスィ

チングし、M2 型の数・比率を高め、臓器の微小環境を『慢性炎症』から『組織修復』にリプログラミングするアイデアである（図 3）。この鍵となるのが、M1 型標的性を持つ薬物キャリアである。タンパク質・核酸に代表されるバイオ医薬品は血中安定性が乏しく、細胞標的性無いため、十分な治療効果を得るために過剰量の投与が必要であり、医療コスト増大と副作用が危惧される。キャリアと薬理サイトカインからなるナノ医薬を合成し、全身投与による肝臓マクロファージの M1-M2 スwitchングを実現する。ナノ医薬の MASH 治療効果の検証とその作用機序について研究を行う。以上をまとめ、ナノ医薬によるマクロファージ表現型スイッチングによる肝微小環境の細胞・分子の変化、そして MASH 治療の関係について整理する。

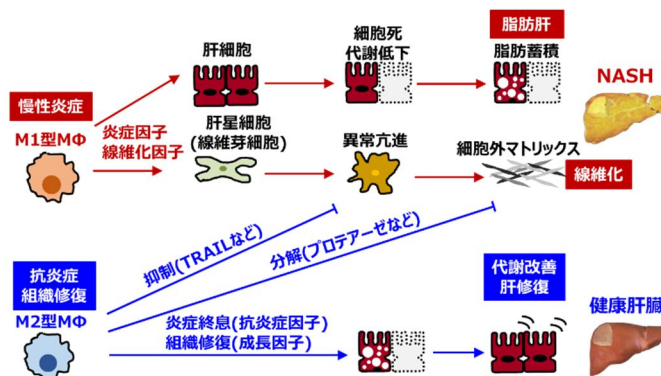


図 2 マクロファージ(M)は生活習慣病 (MASH) の進展と保護に関与する。

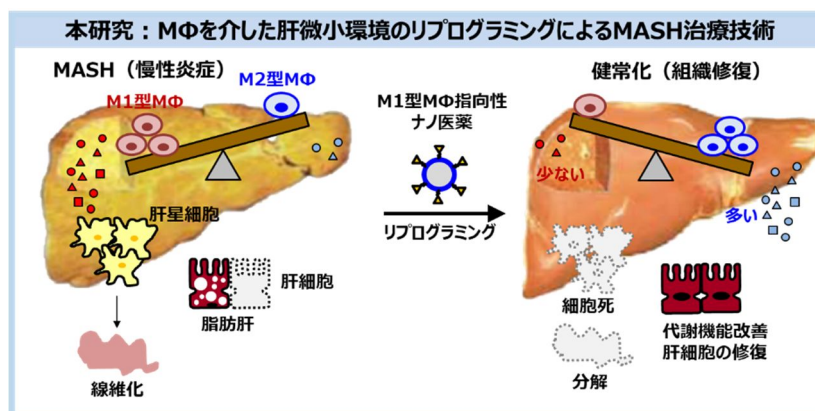


図 3 本研究の戦略 (概念図)

3 . 研究の方法

(1) ナノ医薬の合成

定法によりナノ医薬本体を合成しフィルターによるサイズ制御を行った。一部の実験では、タンパク質を含まないナノ医薬本体を用いた。ナノ医薬は、ナノ医薬本体とタンパク質を混合することで調製した。

(2) ナノ医薬サイズの影響

骨髄由来マクロファージ、RAW264.7 マクロファージ、THP-1 マクロファージ (PMA でマクロファージへの分化を誘導) を LPS で M1 型に誘導し、ナノ医薬本体を添加しサイトカイン産生を ELISA にて評価した。蛍光修飾したナノ医薬本体の貪食は同細胞を用いて評価した。

(3) ナノ医薬の動物評価

動物実験は、産総研の動物実験委員会による審査を受け承認後に実施された(動 2021-, 2022-, 2023-313; 動 2021-, 2022-, 2023-404)。コリン欠乏高脂肪飼料、メチオニン減量、0.1%メチオニン添加(CDAHFD)を給餌すると、速やかにマウス肝臓に脂肪が蓄積し脂肪肝が発症する [7]。2 週間目からはマクロファージを含む炎症細胞の浸潤が認められ、6 週間後に初期の線維化の発症、10 週間後に架橋性の線維化 (MASH) が発症する [7]。給餌 2 週間後よりナノ医薬の投与を開始し、6, 10 週間後に治療効果を評価した。対照実験群として、PBS 投与群、タンパク質投与群、ナノ医薬本体投与群を採用した。病理切片を作製後、既報に従い、脂肪蓄積、炎症、線維化について定量し治療効果を評価した。CDAHFD モデルは、脂肪(中性脂肪)排出を担う VLDL 合成に不可欠なコリンやメチオニンが含まれないため、一般に脂肪蓄積の評価が困難である。また、肥満を経由しないモデルであり、ヒトの肝臓以外の MASH 病態を全く反映しない。このた

め、当初予定していなかった高脂肪食給餌（HFD）MASHモデルに対する、ナノ医薬の治療効果も同様に行った。脂肪炎症が認めれた6週間後より治療を開始し、12、24週間後に肝臓、脂肪、腎臓の病態を評価した。マクロファージ、活性化線維芽細胞の浸潤は免疫染色により評価した。組織ライセートを作製し、サイトカイン量をELISAにて定量した。また、RNA抽出しRNA-seq解析を実施した。

4. 研究成果

サイズの異なるナノ医薬本体（70-100 nm, 350-400 nm）をM1型に添加し抗炎症効果を比較したところ、サイズの小さいナノ医薬本体ではIL-1 β 、IL-6、TNF α 、CCL-2の分泌量が減少し、抗炎症効果が高いことが分かった。次に貪食を評価したところ、サイズの大きいナノ医薬本体は速やかに貪食されたが、小さいナノ医薬本体は1時間後の貪食をピークに変化が無かった。4でエネルギー依存的エンドサイトーシスを阻害したところ[8]、大きいナノ医薬本体の貪食量は減少したが、小さいナノ医薬本体の場合は変化が無かった。次に、ナノ医薬本体受容体として知られるTim-4およびCD300aのブロッキング抗体により受容体依存的な貪食を阻害したところ、両者ともTim-4依存的な貪食が減少した。興味深いことに、CD300aブロッキングによる貪食減少は、小さいナノ医薬本体でのみ認められた。CD300aはエンドサイトーシス阻害シグナル（don't-eat-me-yet）を伝達する[9]。したがって、小さいナノ医薬本体はCD300aに結合することで、マクロファージによる貪食を逃れ長期的に膜に局在することで、抗炎症効果が増強されている可能性が示唆された。また、M1型マクロファージに対する親和性を種々の細胞を用いて評価したところ、サイズによらずナノ医薬本体はM1型に対してより高い親和性を持つことが明らかとなった。

CDAHFD給餌型のMASHモデルを用いて、タンパク質単独とナノ医薬化したタンパク質の体内動態を評価した。タンパク質単独投与では肝マクロファージへの取り込みは限定的であったが、ナノ医薬化するとほぼ全てのM1型マクロファージに取り込まれた。次に、ナノ医薬の治療効果を検証した。PBS群（陰性対照）と比較して、ナノ医薬本体群とタンパク質群はMASHの病態である脂肪変性、炎症、線維化を軽減しなかった。ナノ医薬群では炎症、線維化を著しく減少したが、脂肪変性に対する効果は限定的であった。これは先述のとおり、CDAHFDモデルは、コリン、メチオニン不足によりVLDL合成が制限されているため、肝臓からの中性脂肪排出が極めて制限されているためである。肝臓で、線維芽細胞の一種である肝星細胞が活性化し筋線維芽細胞に形質転換すると、細胞外マトリックスを産生し始める。活性化肝星細胞が異常亢進すると線維化が進展する。そこで、免疫染色により、マクロファージと活性化肝星細胞の分布と数を評価した。その結果、PBS群と同様に、治療効果が認められなかったナノ医薬本体群とタンパク質群ではマクロファージ表現型がM1型に偏っており、活性化肝星細胞が線維性組織周辺に過剰に認められた。ナノ医薬投与は、M2型を増加させるとともに活性化肝星細胞を減少した。MASH肝臓の分泌因子を評価したところ、PBS群、ナノ医薬本体群およびタンパク質群では、炎症性サイトカインと線維化促進因子の増加が認められたが、ナノ医薬投与はそれを減少させた。

HFD給餌型のMASHモデルは肥満を経由しMASHを発症する。まず、本モデルを用いて肝臓のMASH病態を評価した。予想通り、ナノ医薬は炎症と線維化をほぼ完全に抑制した。また、脂肪変性も60%程度減少した。肥満による脂肪組織炎症と線維化は、MASHを含む生活習慣病の主要な因子である。王冠様構造を指標とし脂肪炎症を評価したところ、ナノ医薬投与により著しく抑制された。脂肪組織の線維化はHFD給餌12週間では全く認められず、20週間で観察された。予想通り、ナノ医薬投与は脂肪組織の線維化を抑制した。この治療効果は、RNA-seqによるトランクリプトーム解析により支持された。

埋込型医療機器は体内に埋込むと必然的に異物反応が起こり、線維性組織により包埋されてしまい機能を十分に発揮できなくなる[10]。これまでのMASH治療効果の結果から、マクロファージの表現型スイッチングにより線維化が抑制できる可能性が示唆されたため、異物反応の制御が可能か研究を進めた。ナノ医薬本体はM1-M2スイッチングを誘導することから、ナノ医薬本体を材料表面に積層し体内で徐放するシステムを採用した。モデル実験として、筋肉埋植後に線維性組織の厚さを評価したところ、非修飾材料は約100 μ m厚の線維性組織が認められた。これに対し、ナノ医薬本体修飾群では20-30 μ mまで軽減された。人工股関節や歯科インプラントでは、金属製材料が良く使用されているが、骨修復やオッセオインテグレーションの獲得が遅いことが課題である。オッセオインテグレーションとは、材料と新生骨が線維性組織の介在無しに直接インテグレートする反応であり、異物反応により遅延あるいは阻害される。ナノ医薬本体修飾チタンは、骨修復を促進するとともに早期のオッセオインテグレーションを認めた。

以上、本研究は、体内でマクロファージ表現型スイッチングを誘導する技術を開発し、その有効性を二種類のMASHモデルを用いてに実証した。本技術はMASH線維化の制御だけでなく、医療機器に対する線維性カプセル化反応の抑制も可能であった。特に、線維性カプセル化と組織修復の促進を両立する技術は限定的であり、本技術はステントや脳インプラントなどの様々な埋込型医療機器への応用可能性が示唆された。今後、種々の線維症の治療応用やその作用機序の詳細について進めていく必要がある。

参考文献

- [1] 日本内科学会雑誌, **109**, 11 (2020); [2] *BMJ*, **364**, k5301 (2019); [3] *Nat. Immunol.*, **24**, 757 (2023); [4] *Nat. Rev. Immunol.*, **14**, 181 (2014); [5] *Nat. Rev. Immunol.*, **17**, 306 (2017); [6] *Nat. Rev. Nephrol.*, **17**, 725 (2021); [7] *Toxicol. Lett.*, **332**, 1 (2020); [8] *Annu. Rev. Biochem.*, **78**, 857 (2009); [9] *J. Immunol.*, **194**, 5053 (2015); [10] *Adv. Funct. Mater.*, **31**, 2007226 (2021).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Toita Riki, Kitamura Masahiro, Tsuchiya Akira, Kang Jeong Hun, Kasahara Shinjiro | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Releasable, Immune Instructive, Bioinspired Multilayer Coating Resists Implant Induced Fibrosis while Accelerating Tissue Repair | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Advanced Healthcare Materials | 6. 最初と最後の頁 2302611 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/adhm.202302611 | 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 Toita Riki | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 炎症を標的としたマクロファージ表現型のスイッチング技術 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Drug Delivery System | 6. 最初と最後の頁 423 ~ 429 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2745/dd.38.423 | 査読の有無 無 |
| 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 Toita Riki, Kang Jeong-Hun, Tsuchiya Akira | 4. 巻 154 |
| 2. 論文標題 Phosphatidylserine liposome multilayers mediate the M1-to-M2 macrophage polarization to enhance bone tissue regeneration | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Acta Biomaterialia | 6. 最初と最後の頁 583 ~ 596 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.actbio.2022.10.024 | 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 Toita Riki, Kawano Takahito, Murata Masaharu, Kang Jeong-Hun | 4. 巻 131 |
| 2. 論文標題 Bioinspired macrophage-targeted anti-inflammatory nanomedicine: A therapeutic option for the treatment of myocarditis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Materials Science and Engineering: C | 6. 最初と最後の頁 112492 ~ 112492 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.msec.2021.112492 | 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 1件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 姜 貞勲, 河野 喬仁, 村田 正治, 戸井田 力 |
| 2. 発表標題 アポトーシスメカニズムに基づいたナノ医薬の開発と炎症性疾患の予防・治療への応用 |
| 3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 戸井田 力 |
| 2. 発表標題 マクロファージ表現型スイッチング機能を有するチタン |
| 3. 学会等名 第23回日本再生医療学会総会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 河野 喬仁, 戸井田 力, 榎原 佐由子, 兵藤 文紀, 赤星 朋比古, 姜 貞勲, 村田 正治 |
| 2. 発表標題 PSリポソームによるマクロファージ機能変換と炎症性疾患の治療 |
| 3. 学会等名 第39回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 戸井田 力, 清水 栄子, 北村 昌大, 加藤 敦史, 山口 将吾, 笠原 真二郎 |
| 2. 発表標題 マクロファージ表現型による異物反応と組織修復の制御 |
| 3. 学会等名 第45回日本バイオマテリアル学会大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 姜 貞勲, 村田 正治, 戸井田 力 |
| 2. 発表標題 マクロファージ機能変換能を有する生体材料(ナノメディシン)による炎症性疾患の治療 |
| 3. 学会等名 第39回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 戸井田 力 |
| 2. 発表標題 炎症を標的としたマクロファージ表現型のスイッチング技術 |
| 3. 学会等名 第39回日本DDS学会学術集会(招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 戸井田 力, 土谷 享, 姜 貞勲 |
| 2. 発表標題 マクロファージ表現型に着目した骨再生治療 |
| 3. 学会等名 第39回日本DDS学会学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 戸井田 力, 清水 栄子, 北村 昌大, 加藤 敦史, 山口 将吾, 笠原 真二郎 |
| 2. 発表標題 異物反応と組織修復の包括的制御を可能にする表面コーティング |
| 3. 学会等名 第21回 LS-BT 合同研究発表会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 戸井田 力、土谷 享 |
| 2. 発表標題 マクロファージ表現型制御機能を搭載したチタン製インプラント |
| 3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 戸井田 力、清水 栄子、姜 貞勲 |
| 2. 発表標題 マクロファージ表現型制御による褥瘡治療 |
| 3. 学会等名 第37回日本DDS学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 戸井田 力 |
| 2. 発表標題 組織修復性マクロファージ誘導により炎症を制御し自然治癒力を高める技術 |
| 3. 学会等名 BioJapan 2021 |
| 4. 発表年 2021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 | 清水 勇気 (Shimizu Yuki) (30778064) | 国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・研究員 (82626) | |

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 | 姜 貞勲 (Kang Jeong-Hun) (50423512) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長 (84404) | |

| | 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 | 土谷 享 (Tsuchiya Akira) (90722710) | 九州大学・歯学研究院・助教 (17102) | |
| 研究 協 力 者 | 村田 正治 (Murata Masaharu) (30304744) | 九州大学・先端医療オープンイノベーションセンター・教授 (17102) | |

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 |
|---------|---------|
| | |