

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07668

研究課題名（和文）骨痛の客観的評価のための画像研究

研究課題名（英文）Imaging Assessment of Bone Pain

研究代表者

立石 宇貴秀（Tateishi, Ukihide）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：20415524

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：骨痛（Bone pain）や癌の存在診断の客観的評価を行うためにマウスの動物モデルを用いTRPV1特異リガンドとして新規合成したPETプローブによる画像化を用い、従来の客観的指標との比較を実施した。多数のTRPV1特異リガンドを合成し最も親和性の高いものから画像化した。PETプローブ担癌マウスをTRPV1過剰発現の確認されている多数の固形癌腫で用意し、PET画像を撮影し集積パターンやTRPV1発現の多寡と比較した。病変部のTRPV1発現状態の変化を免疫組織化学染色とRNA分布で比較し良好な相関関係を確認した。この結果を踏まえ国際学会発表、英文論文発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究で特定したTRPV1 PETプローブは骨痛（Bone pain）や癌の存在診断の客観的評価による視覚導入を行うことが可能と考えられ、従来の非客観的評価方法と比較することで疼痛発現や治療効果をより正確に実施できる。研究代表者らはこれまで難治性疾患の解明のために新規PET製剤による薬効評価方法論を構築し、繰り返し画像化してきた。また、悪性腫瘍に関しては低酸素状態での微小環境について機能画像法の開発を実施し、画像評価系の構築に成功した。こうした実績を踏まえ、TRPV1受容体イメージングによる骨痛や癌の存在診断の客観的評価の確立に役立つという点で社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：In order to objectively evaluate the presence of bone pain and cancer, we used a mouse animal model to perform imaging using a newly synthesized PET probe as a TRPV1-specific ligand, and compared it with conventional objective indicators. We synthesized a large number of TRPV1-specific ligands and imaged them starting from the one with the highest affinity. PET probe tumor-bearing mice were prepared with a number of solid carcinomas confirmed to overexpress TRPV1, PET images were taken, and the accumulation patterns and TRPV1 expression levels were compared. We compared the changes in TRPV1 expression status in the lesion using immunohistochemical staining and RNA distribution, and confirmed a good correlation. Based on these results, an international conference presentation and an English paper were published.

研究分野：放射線医学

キーワード：TRPV1

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨痛 (Bone pain) は主に骨転移が原因で生じる治療を要すると期待される時間の枠組みをこえて持続する難治性疼痛であるが、その発症メカニズムは複雑である。これまで鎮痛薬として TRP スーパーファミリー阻害剤が世界中で開発されてきたが、TRPV1 の分布や生理機能を解析すると同時に TRPV1 阻害剤の薬効判定を客観的に評価した例はなく、今後の創薬への応用、副作用予測、ひいては患者層別化を目指した研究を領域横断的に並行して治療抵抗性の解明を客観的に行うべきである。骨痛 (Bone pain) を画像化技術により客観的に解明する重要性を認識し、本研究計画を立案するに至った。これまでのこの分野の研究では、客観性に乏しいテストが頻用され、画像評価を行った検証は殆ど行われていない。また、領域横断的に骨痛に焦点を絞って画像評価系を構築した研究は殆ど行われていないのが現状である。1997年に侵害受容体の一つである TRPV1 がクローニングされてから、慢性疼痛の分子生物学的メカニズムが徐々に解明されてきた (Nat. Rev. Drug Discov. 2009;8,55-68)。TRPV1 はカルシウムイオンの非選択性チャンネルで熱や酸によっても活性化される。この受容体に対するアゴニスト、アンタゴニストの合成が多数報告され、ヒトを対象とした臨床試験も海外では実施されてきた。しかし、アンタゴニストによる除痛効果が得られる反面、耐熱閾値の低下に伴う熱傷が副作用として大きな課題となっており、創薬は遅延している。TRPV1 は炎症メディエーターである細胞外 ATP、ブラジキニンなどの存在下で NGF-TrkA シグナル伝達系、ERK のリン酸化により遺伝子発現の制御を介して疼痛の可塑的变化を引き起こす原因となる受容体であるが、大脳皮質、海馬、三叉神経の他に皮膚、胃、下部消化管など体内に広く発現しているため、創薬の観点からは副作用の発現が大きく作用する可能性がある。このため、治療前に侵害受容体の体内分布や疾患特異性などについて画像化技術により予め情報を得ることが創薬を加速させるものと考えられる。TRP スーパーファミリーには上記の TRPV1 の他、5つのサブファミリーが知られている。これらの関連した薬剤として AMG8562、AM404、AMG9810、2-APB、アルバニル、BCTC、カプサゼピン、オルバニル、SB-366791 などが知られ、侵害受容体の活性を低下させることが分かっているが、ヒトでの臨床試験で成功した薬剤は存在しない。そこで我々は、侵害受容体のイメージングをマウスの骨転移関連疼痛モデルで実現化し視覚導入を行い、in vivo でのより正確な受容体発現の評価系を構築するとともに、治療前後の画像変化を検証し治療介入時のモニタリングを動物実験で検証する。

非侵襲的に侵害受容体を代表とするレセプターイメージングを的確に遂行するために、研究代表者はこれまで難治性疾患の解明のために新規 PET 製剤による薬効評価方法論を構築し、画像化してきた (平成 21~23 年度、基盤研究 (C)、課題番号 21591753 および平成 24~26 年度、基盤研究 (C)、課題番号 24591783、平成 27~29 年度、基盤研究 (C)、課題番号 15K09885)。また、悪性腫瘍に関しては低酸素状態での微小環境について機能画像法の開発を実施し、画像評価系の構築に成功した (文部科学省分子イメージング研究推進プログラム、平成 22 年~26 年度、難治性がん治療に向けた機能画像法の開発)。研究代表者はこれまでに PET を使用した悪性腫瘍の代謝機能画像診断に関する研究を精力的に推進してきたため、本研究を遂行するための基礎整備は既に整っている。本研究で使用する研究施設はいずれも独自にサイクロトロンを有し、検査では、動物専用 PET 装置、CT 装置、オートラジオグラフィを使用できる環境にある。本研究の研究施設には GMP 準拠の薬剤合成のためのホットラボを備えており、専用の薬剤合成装置の作成し研究を実施できる。ファントム実験による撮影標準化および日本核医学会による撮影ガイドラインに準拠した撮像に着手し中央効果判定に使用するワークステーションの仕様を変更しあらゆる評価系でも迅速にかつ正確に実施できるように対応できている。これまでの経験から、研究代表者は放射性同位元素の標識技術、放射性医薬品の合成手技に習熟しており、専門のスタッフも充実している。とくに短半減期の PET 製剤については各種の陽電子放出核種を用いて研究を続けており、侵害受容体をイメージングするに十分な手法はすでに確立している。

2. 研究の目的

本研究の目的は骨痛 (Bone pain) の客観的評価を創出することであり、侵害受容体の画像化により骨痛をモニタリングできるという仮説に基づくものである。この問題を解決するために、まず侵害受容体に関わる微小循環を解明し、正確な評価系を創出することが必要である。これまでのこの分野の研究では、侵害受容体の単一系についてアゴニスト、アンタゴニストを合成しその薬効をモデル動物個体レベルで解析した研究が主体であり、領域横断的に骨転移関連疼痛に焦点を絞って画像評価系を構築した研究は殆ど行われていないのが現状である。骨転移関連疼痛は難治性疼痛で治療を要すると期待される時間の枠組みをこえて持続する痛みであるが、その発症メカニズムは複雑である。一般的に傷害急性期に局所に SP、VIP、CGRP などの活性化が起こり、痛み刺激が脊髄後根神経節 (DRG) より対側脊髄視床路を上行し視床から第一次、第二次体性感覚野、島皮質、前帯状回、前頭前野内側に投射される。一方、骨転移関連疼痛は中枢神経系の可塑的变化、心理的要因、社会的要因などが病態形成に関係するため病態は複雑であり、とくに In vivo で客観的病態把握は困難である。難治性疼痛の機能画像解析では、

FDG PET や脳血流 SPECT が古くから行われ、対側視床の集積低下を示すことが知られている (Pain 1995;63:55-64)。しかし、これは感覚の中樞である視床を糖代謝や血流変化をイメージングすることにより間接的に低下した神経活動部位を把握しているに過ぎない。また、機械刺激をタスクとして与え fMRI により脳神経活動をとらえる研究も行われているがイメージングの再現性、標準化、定量性などの数多い課題を残している。骨転移関連疼痛は神経系の感作や可塑性変化であり、また、記憶、情動、自律神経の影響で変化しうるため従来のモダリティによる診断だけでは不十分と考えられる。1997年に侵害受容体の Transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) がクローニングされ、慢性疼痛の分子生物学的メカニズムが徐々にわかってきた (Nat. Rev. Drug Discov. 2009 8, 55-68)。TRPV1 は transient receptor potential チャンネルスーパーファミリーに属し、カプサイシンの受容体である。カルシウムイオンの非選択性チャンネルで熱や酸によっても活性化される。炎症メディエーターである細胞外 ATP、ブラジキニンなどの存在下で NGF-TrkA シグナル伝達系、ERK のリン酸化により遺伝子発現の制御を介して疼痛の可塑的变化を引き起こす。TRPV1 受容体は大脳皮質、海馬、三叉神経、DRG、皮膚、胃、下部消化管に体内に広く発現している (Prog. Drug Res. 2014 68, 77-104.)。当研究グループの後藤らは放射線同位元素である C-11 標識によるカプサイシンの PET プローブ化を実現し、ラットでの TRPV1 受容体分布の可視化に成功した (Food and Nutrition Sciences 2015 6, 216-220)。その後、我々はこれを主軸としてその類縁物質の C-11 標識、F-18 標識も行い、ヒトでの臨床応用を想定し PET プローブとして最も安定性、安全性の高い物質を特定した。特定した TRPV1 PET プローブによる視覚導入をマウスの骨転移モデル動物で行い、従来の非客観的評価方法と比較することで疼痛発現や治療効果をより正確に行う診断・評価系の構築を試みる。研究代表者はこれまで難治性疾患の解明のために新規 PET 製剤による薬効評価方法論を構築し、画像化してきた。また、悪性腫瘍に関しては低酸素状態での微小環境について機能画像法の開発を実施し、画像評価系の構築に成功した。こうした研究を通して、侵害受容体 transient receptor potential protein (TRP) イメージングによる骨転移関連疼痛の診断・評価系の構築を行う。また、疼痛をイメージング化する技術は類がなく、TRP スーパーファミリーを確認する in vitro 法ではヒトでの病態生理解明につながらない。治療法や原因を探るすべの乏しい難治性疼痛の分野においては機能画像診断の開発は急務であるといえる。侵害受容体の単一系についてアゴニスト、アンタゴニストを合成しその薬効をモデル動物個体レベルで解析した客観的評価が可能になることで、原因究明や治療薬の開発にもつながると考える。TRP スーパーファミリーの中でも TRPV1 についてはすでに in vitro において合成しており、画像化に成功している点で同様の研究者に対し優位であるといえる。研究代表者の所属施設は放射線標識が可能であるサイクロトロンや合成装置を備えており、倫理委員会において承認を受けるべく施設の院内製造における GMP (薬剤の安全保証) の設備が整っている。ハードを揃えるといった予算は必要ない。研究代表者は、これまでの研究助成 (平成 21~23 年度、基盤研究 (C)、課題番号 21591753 および平成 24~26 年度、基盤研究 (C)、課題番号 24591783、平成 27~29 年度、基盤研究 (C)、課題番号 15K09885) により薬剤の合成と画像化を実現している。

3. 研究の方法

骨転移関連疼痛の客観的評価を行うためにマウスの動物モデルを用い TRPV1 特異リガンドとして新規合成した PET プローブによる画像化を用い、従来の客観的指標との比較を行う。以下、現在具体的に考案している研究内容を列記する。

1) TRPV1 特異リガンドとしての PET プローブ：すでに候補薬剤としていくつかの製剤が基礎研究にて標識化されている。今後は合成を繰り返し行い収率や毒性試験を加味した検討を行い、より現実の使用に即した薬剤の開発を進める。マウスの骨転移関連疼痛モデルによる実験を行い、骨転移関連疼痛行動を Thermal plantar hyperalgesia test, Hindlimb lifting test で評価し、PET の集積パターンや TRPV1 発現の多寡と比較する。設備・機器等の研究実施環境は既に整っており、既に研究の方向性とパイロットデータの一部は獲得済みである。学内の研究協力体制は技術員が参画し、また領域内の他のチームとの連携は一部のプロジェクトにて既に開始しており、すぐに研究を遂行できる環境にある。

2) 薬効評価と妥当性の検討：骨転移関連疼痛の治療方法としてリドカイン誘導体の QX-314 を骨転移モデルに投与し、上記と同様の方法で評価し、治療効果を PET 画像から正しく判断できるかその有効性を調べる。治療による集積度合いの変化と病変部の TRPV1 発現状態の変化を免疫組織化学染色で比較する。既に先行して治療薬治験経験のある米国インディアナ大学医学部血液腫瘍部門の米田俊之前教授の研究室と連携し、創薬に直結した診断薬の開発にむけて将来の研究継続に備える。イメージングにおける投与量は治療量の 1/1000 程度、マイクロドーズでの試験を想定しており、安全性には十分な配慮をおこなう。TRPV1 特異リガンドとしての PET プローブの適切な使用は未だエビデンスが確立していない。従って、上記の結果を踏まえ、薬効評価のイメージングの費用までを含め、ヒトを対象とした場合のリスク・ベネフィット解析を行い (Ann Nucl Med 2010, 24:261-7)、将来の臨床試験を具現化するための妥当性を検討する。

4. 研究成果

顕著な拮抗作用を持つ化合物の探索を考慮し、SB366791 (1, N-(3-メトキシフェニル)-4-クロロシナナムアミド) は、現在まで製薬上適用されている TRPV1 の主な拮抗薬である。過

去の報告の欠点を吟味してどのような化学構造を適用できるかを検討しながら、より高い TRPV1 結合親和性を持つ拮抗化合物を開発した。in vivo PET イメージングのための ^{11}C または ^{18}F 放射性核種の組み込みを念頭に置いた。この戦略に基づいて、我々は新しい N-メチルアミド構造誘導体を開発した。代表的な 3-メトキシ置換および 3-フルオロアルコキシ置換誘導体を合成した。これらの拮抗作用化合物は、 Ca^{2+} 流入を行うことによって決定した。ラット TRPV1 発現 HEK293 細胞と $1.0 \mu\text{M}$ を使用したアッセイによりカプサイシン誘発性の Ca^{2+} 流入に対する拮抗的阻害効果を評価した。 Ca^{2+} 応答は、fura-2 を遊離細胞内に結合するラジオメトリック蛍光色素として使用し、 Ca^{2+} . 20 Fura-2 は 340 の光波長で励起され、380 nm、およびこれらの波長での発光の比率、細胞内 Ca^{2+} . 20 の量の指標として使用した。これらのアッセイの下で参照化合物としての SB366791 の条件では、 $3.7 \mu\text{M}$ の IC_{50} 値が得られました。興味深いことに、N-メチルアミド化合物、つまり N-メチル化 SB366791 は、SB366791 より約 3 倍高いアンタゴニスト活性を示した (IC_{50} : $1.3 \mu\text{M}$)。さらに、3-フルオロプロポキシ置換 N-メチルアミド 4 が効果的であることが判明し、 IC_{50} 値が $1.1 \mu\text{M}$ であった。一方で 3-フルオロエチル置換誘導体ははるかに低値を示し IC_{50} 値は $4.2 \mu\text{M}$ であった。N-メチルアミド化合物が最も高い拮抗活性を示したため、TRPV1 アンタゴニストのベンチマークと考えられた。PET トレーサー ^{11}C および ^{18}F を静脈内注射した。ラットの尾静脈、脳および全体に身体は PET スキャナーを使用して画像化された。脳への取り込み ^{11}C および ^{18}F の ^{11}C 標識のものと比較した。標準化取り込み値 (SUV) を示す画像を示す (図 1、図 2)。

図 1 ^{11}C および ^{18}F の マウスの PET 全身 MIP 像

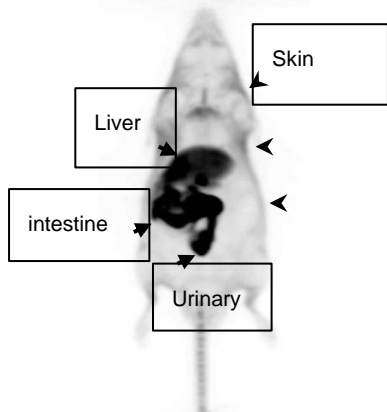
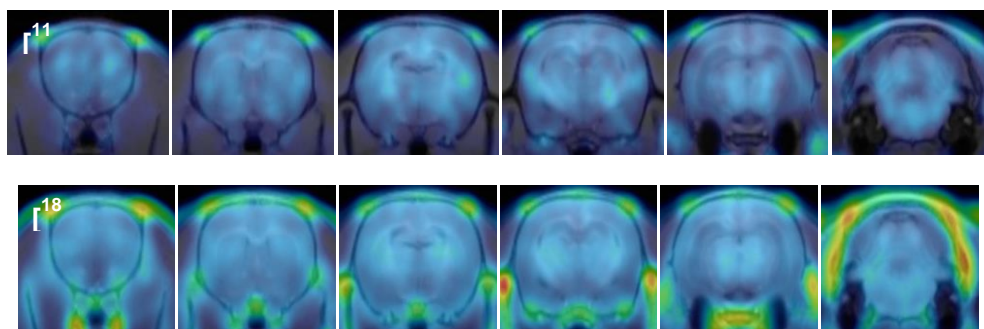


図 2 ^{11}C および ^{18}F の マウスの PET 軸位断像



初期段階ではあったものの、PET 検査で得られた画像では、両側線条体、視床、視床下部でより強い集積が確認された。延髄、および広範囲の皮質領域では、以前の観察結果と密接に相関していた。中枢神経系では小脳はほとんど観察されなかった。印象的なのは体表面にトレーサーが集中して集積しており、皮膚の TRPV1 受容体への結合を示していた。放射性トレーサーは主に肝臓、腸管、膀胱への生理的集積を示していた。PET イメージングの詳細な研究とくに ^{11}C および/または ^{18}F を使用したものは現在進行中であり、今後別途報告予定である。並行して、 ^{11}C および ^{18}F を使用した前臨床 PET 研究を実施した。 ^{11}C 標識 TRPV1 PET トレーサー ^{11}C をラットの尾静脈に静脈内注射し、PET スキャナーを使用して脳と全身を画像化した (図 3)。エールリッヒ腹水癌 (EAC) 細胞を培養し、ラットの皮下組織に移植した。ラットの PET 画像は、統計的最大の事後確率アルゴリズムを使用して再構成され、トレーサーのボーラス注射後 50 ~ 60 分で合計されました。PET 画像では、線条体、視床、視床下部、延髄での ^{11}C の高い取り込みが示され、広範囲皮質への取り込みも同様であった。さらに、放射性トレーサーは主に皮膚、肝臓、腸管、膀胱に蓄積された。ラットの EAC 腫瘍内では不均一な取り込みが見られた (図 4)。 ^{11}C の取り込みパターンはほとんどリング状であり、IHC で見られる TRPV1 過剰発現と相関していた。

図3 担癌マウスでの $[^{11}\text{C}]2$ のPET全身MIP像と病理組織像

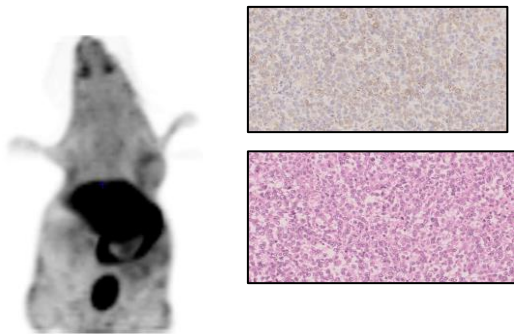
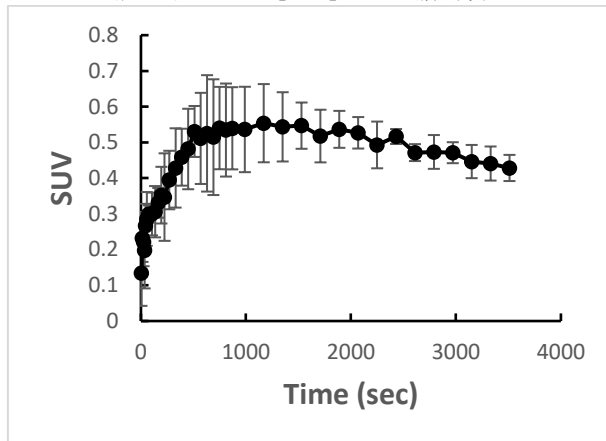


図4 担癌マウスでの $[^{11}\text{C}]2$ の腫瘍部分のTAC



学会発表・論文

Tateishi U, Kano D, Neyama H, et al. New PET-radioligands for visualization of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). *J Nucl Med* 2023;64, S1: 574.

Tateishi U, Doi H. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1) targeted PET imaging. *Jpn J Clin Oncol*. 2024 Apr 6;54(4):386-394. doi: 10.1093/jjco/hyad194

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7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 0件）

1. 著者名 Kida Tatsuya, Takahashi Nobuaki, Mori Masayuki X., Sun Jiacheng H., Oota Hideto, Nishino Kosuke, Okouchi Takashi, Ochi Yuta, Kano Daisuke, Tateishi Ukihide, Watanabe Yasuyoshi, Cui Yilong, Mori Yasuo, Doi Hisashi	4. 巻 13
2. 論文標題 <i>N</i>-Methylamide-structured SB366791 derivatives with high TRPV1 antagonistic activity: toward PET radiotracers to visualize TRPV1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RSC Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1197 ~ 1204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2md00158f	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 Akamatsu Go, Shimada Naoki, Matsumoto Keiichi, Daisaki Hiromitsu, Suzuki Kazufumi, Watabe Hiroshi, Oda Keiichi, Senda Michio, Terauchi Takashi, Tateishi Ukihide	4. 巻 36
2. 論文標題 New standards for phantom image quality and SUV harmonization range for multicenter oncology PET studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 144 ~ 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01709-1	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 Tamura Takehiro, Sugihara Genichi, Okita Kyoji, Mukai Yohei, Matsuda Hiroshi, Shiwaku Hiroki, Takagi Shunsuke, Daisaki Hiromitsu, Tateishi Ukihide, Takahashi Hidehiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Dopamine dysfunction in depression: application of texture analysis to dopamine transporter single-photon emission computed tomography imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-022-02080-z	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 Tateishi Ukihide, Daisaki Hiromitsu, Tsuchiya Junichi, Kojima Yuji, Takino Keisuke, Shimada Naoki, Yokoyama Kota	4. 巻 8
2. 論文標題 Image quality and quantification accuracy dependence on patient body mass in 89Zr PET/CT imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EJNMMI Physics	6. 最初と最後の頁 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40658-021-00420-4	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 Kawano Mirai, Tsuchiya Junichi, Bae Hyeyeol, Kimura Koichiro, Yokoyama Kota, Takahashi Marie, Honda Makiko, Tominaga Masato, Tateishi Ukihide	4. 巻 35
2. 論文標題 Phase I clinical study of NMB58, a novel positron emission tomography (PET)-myocardial perfusion imaging tracer, conducted to evaluate its safety and pharmacokinetics in Japanese healthy adult males	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 580 ~ 588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01601-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 Watabe Tadashi, Uemura Motohide, Soeda Fumihiko, Naka Sadahiro, Ujike Takeshi, Hatano Koji, Sasaki Hidetaka, Kamiya Takashi, Shimosegawa Eku, Kato Hiroki, Cardinale Jens, Tateishi Ukihide, Nonomura Norio, Giesel Frederik L.	4. 巻 35
2. 論文標題 High detection rate in [18F]PSMA-1007 PET: interim results focusing on biochemical recurrence in prostate cancer patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 523 ~ 528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01602-x	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 Takahashi Kanae, Fujioka Tomoyuki, Oyama Jun, Mori Mio, Yamaga Emi, Yashima Yuka, Imokawa Tomoki, Hayashi Atsushi, Kujiraoka Yu, Tsuchiya Junichi, Oda Goshi, Nakagawa Tsuyoshi, Tateishi Ukihide	4. 巻 8
2. 論文標題 Deep Learning Using Multiple Degrees of Maximum-Intensity Projection for PET/CT Image Classification in Breast Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tomography	6. 最初と最後の頁 131 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/tomography8010011	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0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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