

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07867

研究課題名(和文) HGFクラスターエフェクトによる治療戦略-壊死性腸炎の救世主になり得るか？

研究課題名(英文) New Treatment Strategy "Cluster Effect" to Necrotizing Enterocolitis by Hepatocyte Growth Factor Administration

研究代表者

新山 新 (SHINYAMA, Shin)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：50404520

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)：壊死性腸炎は新生児、特に低出生体重児に発症する腸管の未熟性、感染等を原因とする腸管壊死を伴う疾患で、発症すれば高率な死亡率(約40%)を有する重篤な新生児外科疾患である。本研究は確立したNECラットモデルを用いて、HGFのもつ再生因子あるいは修復因子としての作用のNEC予防・治療効果を検証することであった。NECモデル作成には低酸素刺激と人工乳を用いるが、NECモデルでは人工乳によるIL6やTNFなどの炎症性サイトカインの上昇を認めた。HGFを投与することによる腸管粘膜の維持と抗炎症効果を期待したが、効果は不十分であった。本研究結果は投与量が少なかった可能性があり今後の研究課題である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

壊死性腸炎の原因は未だ不明であり、予防法・治療法は確立されていない。一施設で経験できる症例数は限られており、臨床情報からだけではエビデンスが得られにくい。そのため動物モデルによる検討が極めて重要である。壊死性腸炎に対する肝細胞増殖因子の予防・治療効果を検討した研究はこれまで報告されていなかった。昨今の出生数低下に反し、低出生体重児は増加傾向にあり今後も同様の動態推移が考えられる。壊死性腸炎の治療は数十年にわたり発展しておらず、新規治療開発が望まれている。本研究結果は新規治療の開発に向けて肯定的な結果は得られなかったが、研究方法に改善点があり、得られた知見をもとにさらなる研究が望まれる。

研究成果の概要(英文)：Necrotizing enterocolitis (NEC) is a severe gastrointestinal disorder primarily affecting premature infants. Characterized by inflammation and necrosis of the intestinal wall, NEC carries a high mortality rate of approximately 40%. This study aimed to evaluate the preventive and therapeutic potential of hepatocyte growth factor (HGF), a known regenerative and reparative factor, using an established NEC rat model. The NEC model was induced by a combination of low oxygen stress and formula feeding. Analysis of the NEC model revealed elevated levels of inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF, in response to formula feeding. HGF administration was expected to promote intestinal mucosal maintenance and exert anti-inflammatory effects. However, the observed effects were insufficient. The findings of the present study could be attributed to insufficient dosing. This highlights the need for further investigation to determine the optimal HGF dosage for NEC prevention and treatment.

研究分野：胎児・新生児

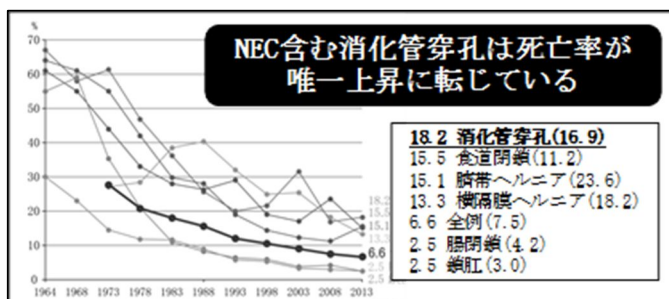
キーワード：壊死性腸炎 肝細胞増殖因子 ラットモデル

1. 研究開始当初の背景

壊死性腸炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC)は低出生体重児に多く発症し、腸粘膜の虚血性壊死を主病変とする疾患で、新生児集中治療室における患児の1~5%に発症する。昭和55年の出生時体重1500g未満の児の出生数は約6千人であるが、平成22年は約8千人と、出生数は減少しているにもかかわらず、逆に低出生体重児の出生数は増加している。



1500g未満のNECの発症率は本邦では1.6%と報告されており、NECは年間約130人発症していることが予想される。NECは新生児その他の疾患に比較して高い死亡率(20-40%)を示す。周産期医療の発展により低出生体重児の救命率は向上しているが2013年の集計ではNECを含む新生児消化管穿孔の死亡率は31.6%であり、2008年の21.6%と比較して著明に増加している。これは新生児外科疾患において、死亡率が上昇した唯一の疾患群である(図2)。また低出生児に発症する高侵襲な病態であり、発症後の脳内出血や中枢神経障害の合併も問題となっている。NECの原因として腸管未熟性/低酸素/人工乳投与などの関連が指摘されるが、そのメカニズムについては十分解明されていない。



2. 研究の目的

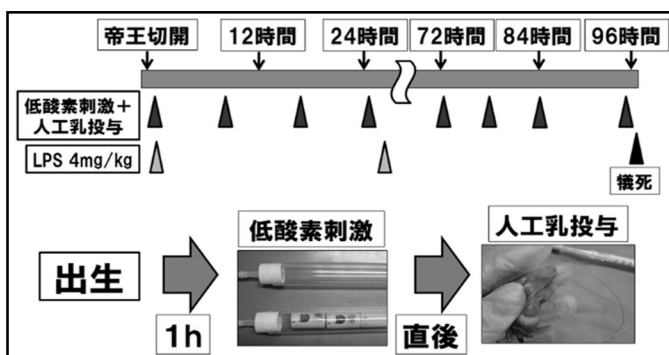
本研究の目的はNECに対する肝細胞増殖因子(Hepatocyte growth factor, HGF)の経静脈または経皮投与法を開発することにより、NEC発症予防と治療が可能となり、NECの根絶による低出生体重児の生存率改善、intact survivalの実現であった。本研究には以下に示す特色と意義があった。NECは腸管の未熟性、腸管循環の破綻、腸管内細菌の異常増殖、人工乳による経腸栄養など多要因で発症すると考えられているが、原因は未だ不明な疾患である。NECの発症原因を炎症性サイトカインと線溶凝固反応、腸管粘膜細胞結合の観点より解明し、病因の一因を探求する。NECに対するHGFの予防・治療効果を検討した研究は報告されていないため新規治療法の開発を目指した研究である。NECに対する予防効果はprobioticsの使用等が指摘されているが、経静脈または経皮投与による有効な予防薬や発症初期の段階からの臨床的に効果のある治療薬の開発はなされていないため新規治療薬の候補になりうる。

3. 研究の方法

NECラットモデルの作成

新生仔ラット(Sprague-Dawley rat)5-7g 出産予定日に帝王切開にて出生させた後、生後2時間目からヒト用粉ミルク5g+小動物用ミルク75mlを0.1-0.25ml/6時間おきに経管的に投与する。

NECモデルは、低酸素刺激(5%酸



素、95%窒素ガス 10 分間吸入)を 1 日 4 回、4 日間行なう。生後 1 日目と 2 日目に E.coli 由来リポポリサッカライド (LPS)4mg/kg を経管投与を行う。臨床的に NEC 発症時と 96 時間後に全生存ラットを犠牲せしめ全消化管を摘出する。この手技にてラットが病理学的 NEC を発症する。

HGF の投与と効果判定: 下記のように実験群を 2 群に分けて NEC モデルラットに対して HGF を投与する。投与タイミングは LPS 刺激と同タイミングで行う。

グループ 0 : 母乳群

グループ 1 : 対照群、生食投与

グループ 2 : HGF 投与群、1 回 0.3 mg/kg、経胃管投与

各グループの以下の項目を比較し、効果判定を行う。

発症率、生存率

組織学的検討 (NEC スコアリングにて評価する) : 回腸を採取し、Hematoxylin-Eosin 染色で組織障害をスコアリングする。

NEC の病態に対する HGF の抗炎症効果・解剖学的バリアを評価する。

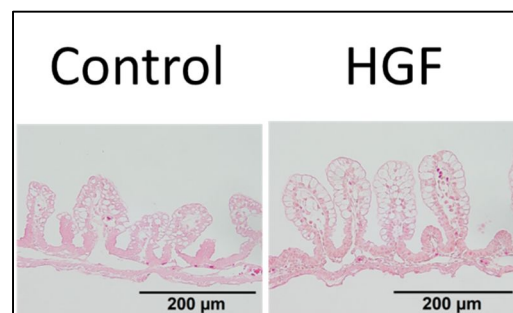
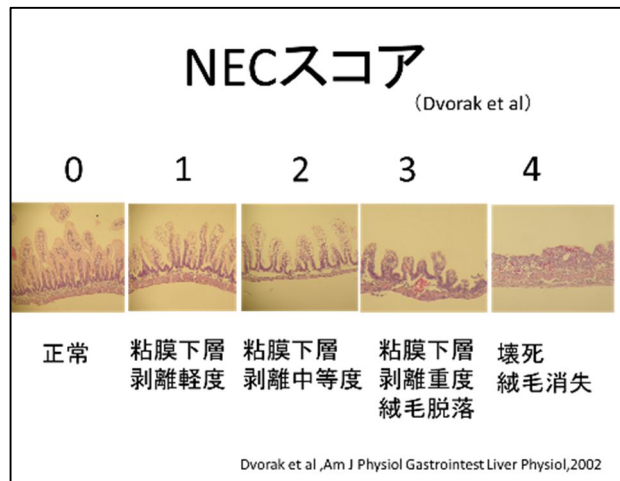
- 1.腸管組織内サイトカイン測定(ELISA) : IL-1 、 IL-6、 TNF
- 2.腸管粘膜中 HGF レセプター測定(RT-PCR)
- 3.腸管粘膜タイトジャンクションの評価(RT-PCR) : ZO-1、オクルーディン、クローディン 1-4

4 . 研究成果

NEC ラットモデル(発症率、生存率) : 本研究の対照群の NEC 発症率はおよそ 70%、生存率はおよそ 30%程度であり、以前の自施設の研究結果と同等であった。世界的に行われている NEC マウスモデルの生存率は 40%程度であり、本研究の生存率はやや劣るが、本研究のモデルは本邦で多く発症する重症 NEC を想定しており、環境馴化期間を経ずに出生後早期から低酸素刺激と LPS 刺激を行うモデルである。そのため NEC を反映した動物モデルとしては一定の評価が得られたと考えている。HGF 投与群では発症率 80%、生存率 40% と HGF 群では発症率が高かったものの生存率には若干の改善が見られた。

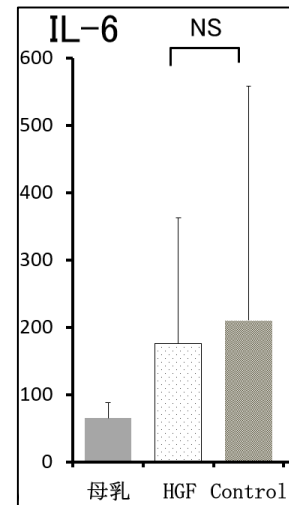
組織学的検討 : 対照群(n=8)の NEC スコアリングは平均で 2.4 であり、HGF 群(n=7)の NEC スコアリングは 2.1 であった。HGF 投与による NEC スコアの統計学的有意性は認めなかった。

抗炎症効果 : 母乳群に比較して対照群では有意に炎症性サイトカインは高かった (IL6、 IL1 、 TNF)。HGF 群では炎症性サイトカインが軒並み低下傾向であったが、対照群に比較して統計学的有意性は得られなかった。



腸管バリア：HGF 群の ZO1、オクルーディン、クローディンは対照群よりも高い傾向にあったが、統計学的有意性はなかった。また母乳群に比較すると HGF 群は低い傾向にあった。

結果のまとめと今後の課題：HGF を投与することによる腸管粘膜の維持と抗炎症効果を期待したが、効果は不十分であった。本研究結果は投与量が少なかった可能性があり今後の研究課題である。HGF の投与量は 1.0mg/kg まで可能であることが考えられるため、HGF 中等量 0.5mg/kg、HGF 高用量 1.0mg/kg まで投与量増加した群作成が必要である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9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 Sugita Koshiro, Yano Keisuke, Matsukubo Makoto, Iwamoto Yumiko, Ogata Masato, Takada Lynne, Kedoin Chihiro, Murakami Masakazu, Harumatsu Toshio, Onishi Shun, Kawano Takafumi, Muto Mitsuru, Kumagai Kotaro, Ido Akio, Kaji Tatsuru, Ieiri Satoshi	4. 巻 40
2. 論文標題 Potential mechanisms underlying the effect of hepatocyte growth factor on liver injury in short bowel syndrome model rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	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） 10.1007/s00383-023-05593-w	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 Sugita Koshiro, Muto Mitsuru, Murakami Masakazu, Yano Keisuke, Harumatsu Toshio, Onishi Shun, Yamada Koji, Yamada Waka, Matsukubo Makoto, Kawano Takafumi, Machigashira Seiro, Torikai Motofumi, Ishihara Chie, Tokuhisa Takuya, Ibara Satoshi, Ieiri Satoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Does protocol miconazole administration improve mortality and morbidity on surgical necrotizing enterocolitis?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	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） 10.1007/s00383-023-05390-5	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 Sugita Koshiro, Yano Keisuke, Onishi Shun, Iwamoto Yumiko, Ogata Masato, Takada Lynne, Kedoin Chihiro, Masakazu Murakami, Harumatsu Toshio, Kawano Takafumi, Muto Mitsuru, Kumagai Kotaro, Ido Akio, Kaji Tatsuru, Ieiri Satoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Superiority of Intestinal Adaptation by Hepatocyte Growth Factor in the Jejunum: An Experimental Study in a Short-Bowel Rat Model	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery	6. 最初と最後の頁 627 ~ 633
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpedsurg.2023.11.028	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 Yano Keisuke, Sugita Koshiro, Muto Mitsuru, Matsukubo Makoto, Onishi Shun, Kedoin Chihiro, Matsui Mayu, Murakami Masakazu, Harumatsu Toshio, Yamada Koji, Yamada Waka, Kumagai Kotaro, Ido Akio, Kaji Tatsuru, Ieiri Satoshi	4. 巻 57
2. 論文標題 The preventive effect of recombinant human hepatocyte growth factor for hepatic steatosis in a rat model of short bowel syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery	6. 最初と最後の頁 1286 ~ 1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpedsurg.2022.02.030	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 加治 建, 矢野 圭輔, 杉田 光士郎, 山田 和歌, 大西 峻, 松久保 眞, 武藤 充, 家入 里志	4. 巻 54
2. 論文標題 【短腸症候群の診療における問題点】短腸症候群の治療=腸管順応促進ホルモン・ペプチド成長因子	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 306 ~ 310
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 矢野 圭輔, 杉田 光士郎, 家入 里志	4. 巻 4
2. 論文標題 研究者の最新動向 GLP-2によるIFALD克服を目指した革新的治療法の開発	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 1357 ~ 1361
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 Muto Mitsuru, Sugita Koshiro, Ibara Satoshi, Masuya Ryuta, Matuskubo Makoto, Kawano Takafumi, Saruwatari Yumiko, Machigashira Seiro, Sakamoto Koichi, Nakame Kazuhiko, Shinyama Shin, Torikai Motofumi, Hayashida Yoshihiro, Mukai Motoi, Ikee Takamasa, Shimono Ryuichi, Noguchi Hiroyuki, Ieiri Satoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Discrepancy between the survival rate and neuropsychological development in postsurgical extremely low-birth-weight infants: a retrospective study over two decades at a single institution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 411 ~ 417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-020-04825-7	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 Matsukubo Makoto, Yano Keisuke, Kaji Tatsuru, Sugita Koshiro, Onishi Shun, Harumatsu Toshio, Nagano Ayaka, Matsui Mayu, Murakami Masakazu, Yamada Koji, Yamada Waka, Muto Mitsuru, Kumagai Kotaro, Ido Akio, Ieiri Satoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 The administration of hepatocyte growth factor prevents total parenteral nutrition-induced hepatocellular injury in a rat model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 353 ~ 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-020-04823-9	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 Sugita Koshiro, Kaji Tatsuru, Yano Keisuke, Matsukubo Makoto, Nagano Ayaka, Matsui Mayu, Murakami Masakazu, Harumatsu Toshio, Onishi Shun, Yamada Koji, Yamada Waka, Muto Mitsuru, Kumagai Kotaro, Ido Akio, Ieiri Satoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 The protective effects of hepatocyte growth factor on the intestinal mucosal atrophy induced by total parenteral nutrition in a rat model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1743 ~ 1753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-021-05002-0	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13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Koshiro Sugita, Keisuke Yano, Shun Onishi, Yumiko Iwamoto, Masato Ogata, Lynne Takada, Masakazu Murakami, Toshio Harumatsu, Takafumi Kawano, Mitsuru Muto, Akio Ido, Tatsuru Kaji, Satoshi Ieiri
2. 発表標題 Superiority of intestinal adaptation by hepatocyte growth factor in the jejunum: An experimental study in a short-bowel rat model
3. 学会等名 PAPS2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Koshiro Sugita, Keisuke Yano, Makoto Matsukubo, Yumiko Iwamoto, Masato Ogata, Lynne Takada, Chihiro Kedoin, Masakazu Murakami, Toshio Harumatsu, Shun Onishi, Takafumi Kawano, Mitsuru Muto, Kotaro Kumagai, Akio Ido, Tatsuru Kaji, Satoshi Ieiri
2. 発表標題 POTENTIAL MECHANISMS UNDERLYING THE EFFECT OF HEPATOCYTE GROWTH FACTOR ON LIVER INJURY IN SHORT BOWEL SYNDROME MODEL RATS
3. 学会等名 36th International symposium on pediatric surgical research (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉田 光太郎, 矢野 圭輔, 加治 建, 村上 雅一, 春松 敏夫, 大西 峻, 松久保 眞, 川野 孝文, 武藤 充, 井戸 章雄, 家入 里志
2. 発表標題 肝細胞増殖因子は短腸症候群の Therapeutic Agent となるか? -疾患モデルラットの検討
3. 学会等名 第60回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉田 光太郎, 武藤 充, 村上 雅一, 矢野 圭輔, 春松 敏夫, 大西 峻, 松久保 眞, 川野 孝文, 鳥飼 源史, 石原 千詠, 徳久 琢也, 茨聡, 家入 里志
2. 発表標題 壊死性腸炎に対するミコナゾール予防投与の検証 救命率と神経学的予後を改善させうるか?
3. 学会等名 第 39 回 日本小児外科学会秋季シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉田 光太郎, 矢野 圭輔, 加治 建, 西田 ななこ, 祁答院 千寛, 長野 綾香, 村上 雅一, 春松 敏夫, 大西 峻, 川野 孝文, 武藤 充, 熊谷 公太郎, 井戸 章雄, 家入 里志
2. 発表標題 肝細胞増殖因子(HGF)は短腸症候群の治療薬になりうるか? 短腸モデルラットでの研究
3. 学会等名 第123回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉田光太郎、松久保眞、加治 建、矢野圭輔、村上雅一、春松敏夫、大西 峻、山田耕嗣、山田和歌、武藤 充、熊谷公太郎、井戸章雄、家入里志
2. 発表標題 完全静脈栄養ラットモデルにおける肝細胞増殖因子の効果 -消化管粘膜萎縮予防および脂肪肝抑制効果
3. 学会等名 第59回 日本外科代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koshiro Sugita, Keisuke Yano, Tatsuru Kaji, Nanako Nishida, Ayaka Nagano, Masakazu Murakami, Toshio Harumatsu, Shun Onishi, Koji Yamada, Waka Yamada, Makoto Matsukubo, Takafumi Kawano, Mitsuru Muto, Kotaro Kumagai, Akio Ido, Satoshi Ieiri
2. 発表標題 The potential of recombinant human HGF - research on a TPN rat model and on a short bowel rat model
3. 学会等名 PAPS (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉田 光士郎, 矢野 圭輔, 武藤 充, 松久保 眞, 大西 峻, 祁答院 千寛, 松井 まゆ, 村上 雅一, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 加治 建, 家入 里志
2. 発表標題 腸肝軸に焦点を当てた脂肪肝に対するHGFの予防効果 短腸モデルラットにおける研究
3. 学会等名 第59回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野 圭輔, 杉田 光士郎, 加治 建, 松久保 眞, 大西 峻, 祁答院 千寛, 松井 まゆ, 村上 雅一, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 武藤 充, 家入 里志
2. 発表標題 腸管不全関連肝障害モデルラットに対する肝細胞増殖因子の予防・治療的效果の検討
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉田 光士郎, 加治 建, 矢野 圭輔, 松久保 眞, 祁答院 千寛, 松井 まゆ, 村上 雅一, 春松 敏夫, 大西 峻, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 武藤 充, 熊谷 公太郎, 井戸 章雄, 家入 里志
2. 発表標題 肝細胞増殖因子(HGF)を用いた腸粘膜上皮再生への試み 完全静脈栄養ラットモデルを用いた小腸粘膜上皮へ与える効果に関する検討
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉田 光太郎, 加治 建, 矢野 圭輔, 松久保 眞, 祁答院 千寛, 松井 まゆ, 村上 雅一, 春松 敏夫, 大西 峻, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 武藤 充, 熊谷 公太郎, 井戸 章雄, 家入 里志
2. 発表標題 消化器再生 肝細胞増殖因子(HGF)による腸粘膜上皮再生への試み 完全静脈栄養ラットモデルを用いた小腸粘膜上皮へ与える効果に関する検討
3. 学会等名 第37回日本小児外科学会秋季シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉田 光太郎, 加治 建, 矢野 圭輔, 松久保 眞, 長野 綾香, 松井 まゆ, 村上 雅一, 春松 敏夫, 大西 峻, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 武藤 充, 家入 里志
2. 発表標題 完全静脈栄養ラットモデルでの消化管に対する肝細胞増殖因子(HGF)の期待される効果
3. 学会等名 第58回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松久保 眞, 矢野 圭輔, 加治 建, 杉田 光太郎, 大西 峻, 春松 敏夫, 長野 綾香, 村上 雅一, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 武藤 充, 家入 里志
2. 発表標題 完全静脈栄養ラットに対する、肝細胞増殖因子投与による肝細胞障害の予防
3. 学会等名 第58回日本小児外科学会学術集会
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	家入 里志 (IEIRI Satoshi) (00363359)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	

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	松久保 眞 (MATSUKUBO Makoto) (00528036)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (17701)	
研究分担者	鳥飼 源史 (TORIKAI Motofumi) (00535635)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (17701)	
研究分担者	大西 峻 (ONISHI Shun) (10614638)	鹿児島大学・歯学域鹿児島大学病院・助教 (17701)	
研究分担者	矢野 圭輔 (YANO Keisuke) (30757919)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任助教 (17701)	
研究分担者	加治 建 (KAJI Tatsuru) (50315420)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	
研究分担者	杉田 光士郎 (SUGITA Koshiro) (50781514)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任助教 (17701)	
研究分担者	中目 和彦 (NAKAME Kazuhiko) (70448570)	宮崎大学・医学部・講師 (17601)	
研究分担者	町頭 成郎 (MACHIGASHIRA Sero) (80404523)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (17701)	

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