

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08020

研究課題名(和文) 肝硬変合併肝がん患者におけるSiglecを介した新たな免疫制御機構の解明

研究課題名(英文) Immunoregulatory mechanisms in patients with LC-HCC

研究代表者

由雄 祥代 (Sachiyo, Yoshio)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・室長

研究者番号：10774060

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)：今回我々は、加齢に伴うナチュラルキラー(NK)細胞の細胞表面マーカーの変化を同定しました。次に肝がん患者において年齢性別をマッチさせた健康成人と比較し、末梢血中のNK細胞頻度の低下、細胞傷害・ADCC活性の低下、ILT2発現上昇が生じることを見出しました。がん部NK細胞は、非がん部と比較して、ILT2高発現であること、ILT2の受容体であるHLA-Gが肝癌細胞に高発現していることを見出しました。肝がん細胞によりILT2がMIF-CXCR4の経路により誘導されること、ILT2陽性NK細胞が抗ILT2抗体により機能回復する事を見出しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

切除不能肝癌の全身治療は免疫チェックポイント阻害薬の登場により、近年目覚ましい進歩を遂げていますが、治療無効症例および副作用により治療を継続できない症例も存在します。新規治療薬の探索は肝硬変合併肝癌患者さんの予後改善に重要であり、本研究成果がその一助となることが期待されます。

研究成果の概要(英文)：Natural killer (NK) cells play a pivotal role in immune surveillance in the liver. We aimed to identify potential targets for NK cell-mediated immune intervention by revealing the functional molecules on NK cells in HCC patients. ILT2-positive CD56dim NK cells were increased in HCC patients compared with healthy volunteers. In HCC patients, ILT2-positive CD56dim NK cells were increased in cancerous IHLs compared with non-cancerous IHLs and PBMCs. The enhanced expression of ILT2 on CD56dim NK cells from HCC patients was inhibited by masking antibodies against MIF and CXCR4. ILT2-positive CD56dim NK cells exhibited lower capacities for cytotoxicity and ADCC than ILT2-negative cells, which were partially restored by ILT2 blockade. In HCC patients, ILT2 is a signature molecule for cancerous CD56dim NK cells with impaired cytolytic capacity. The MIF-CXCR4 interaction is associated with ILT2 induction on CD56dim NK cells and ILT2 serves as a target for functional NK cell restoration.

研究分野：肝臓免疫

キーワード：ナチュラルキラー細胞 肝臓癌

1. 研究開始当初の背景

切除不能・肝動脈化学塞栓療法不応となった進行肝がん症例においては、分子標的治療薬に加えて、2020年9月よりICI（抗PD-L1抗体）・抗VEGF抗体併用療法が本邦において保険適応となったが、有効例と無効例が明確に存在し、単一のICIでは十分な予後改善効果が得られないことも明らかになっており、新規治療法の開発は依然として望まれている。肝がんによる免疫抑制は多重的であり、未知の免疫抑制系の存在が示唆される。肝硬変は肝がんの高リスク因子であり、腫瘍免疫に関与する免疫細胞群の頻度・機能の低下による免疫サーベイランスの低下が想定されている。肝がんは根治治療後も再発率の高い癌種である。近年、分子標的薬の開発が進み、根治治療不能な進行肝がん患者の予後は延長されつつあるが、まだ十分な治療効果とは言えない。期待された免疫チェックポイント阻害薬（Immune checkpoint inhibitor, ICI）の治験結果からは、有効例と無効例が明確に存在し、単一のICIでは十分な予後改善効果が得られないことも明らかになった。この理由として、肝がん微小環境ではICIの標的であるPD-1/PD-L1/CTLA-4系以外の免疫抑制系が機能している可能性が示される。

2. 研究の目的

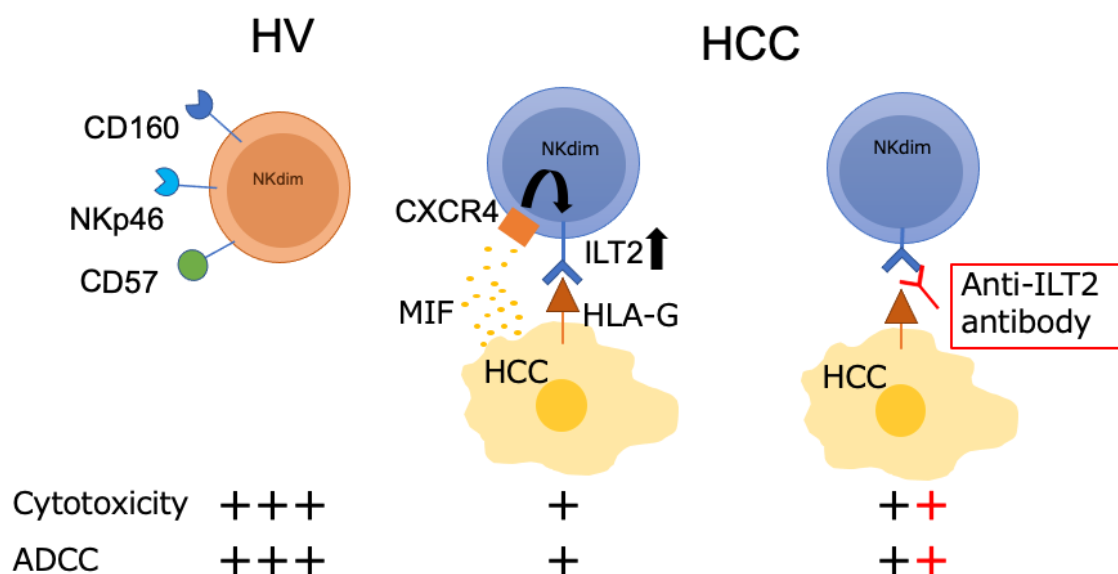
本研究では、肝硬変合併肝硬変患者における新規肝癌治療標的分子を探索する。

3. 研究の方法

NK細胞機能は複数の活性化型・抑制型受容体の発現パターンにより制御されております。本研究では肝切除を施行した肝細胞癌（HCC）患者の末梢血単核球、切除肝臓（非癌部・癌部）浸潤リンパ球を用いて、ナチュラルキラー（NK）細胞表面マーカーの発現の網羅的解析、抗腫瘍（細胞傷害・ADCC）活性を評価しました。また、NK細胞とHCC細胞株のin vitro 共培養系において、細胞上清において上昇する因子MIFに着目し、MIFのブロッキング実験にナチュラルキラー（NK）細胞表面マーカーILT2への影響を検討しました。

4. 研究成果

加齢によるNK細胞表面マーカーの変化、および肝がんにおけるNK細胞上のILT2が細胞傷害活性およびADCC活性を負に制御する機能性因子であることを明らかにしました。本研究で得られた知見は、ILT2がCD56^{dim}NK細胞の機能的分子であり、HCC患者における機能低下したCD56^{dim}NK細胞の治療標的として可能性があることを示しています。



i. 加齢に伴い、健常人の NK 細胞頻度や表面マーカーは変化する

加齢は免疫細胞の頻度や機能に影響を与える重要な要因の一つである。まず、42 人の健常人(HV)の末梢 NK 細胞の頻度と表面マーカーの発現レベルを評価しました。図 1A に示すように、CD56^{dim} および CD56^{bright} NK 細胞を定義しました。CD56^{dim} 末梢 NK (pNK) 細胞の頻度は加齢とともに増加し、CD56^{bright} NK 細胞の頻度は減少しました。成熟マーカーである CD57 と 4 つの抑制性レセプター (ILT2、Siglec-9、Siglec-10、CD200R) の発現レベルは年齢と正の相関があり、対照的に、5 つの活性化マーカー (Siglec-7、CD160、NKp46、NKG2D、CXCR1) は年齢と負の相関がありました。これらの表現型の変化は、高齢者における潜在的な NK 細胞の機能障害に関与している可能性があります。したがって、肝細胞癌患者(HCC)と健常人(HV)の NK 細胞比較解析を行う際には、NK 細胞に対する加齢の影響を考慮する必要がありますと考えました。

ii. HCC 患者における NK 細胞の変化

年齢と性別をマッチさせた HCC 患者(HCC)と健常人(HV)の NK 細胞を比較しました。HCC 患者では CD56^{dim} NK 細胞の頻度が HV に比べて減少していたが、CD56^{bright} NK 細胞の頻度は同等でありました。HCC 患者と HV の CD56^{dim} NK 細胞の表面マーカーの発現レベルを網羅的に解析し CD56^{dim} NK 細胞上の抑制性レセプターILT2、NKG2A、CD47 の発現レベルは、HV よりも HCC 患者で有意に高く、一方、活性化レセプターSiglec-7、DNAM-1 (CD226)、2B4 (CD244) の発現レベルは有意に低いことが分かりました (図 2B)。興味深いことに、NKp46 は NK 細胞の主要な活性化レセプターの一つですが、NKp46 の発現レベルは HCC 患者と HV の間で同等であり、また CD16 の発現レベルも HCC 患者と HV の間で同等でありました。これらの結果から、CD56^{dim} NK 細胞は抑制性レセプターの発現が亢進し、活性化レセプターの発現が低下していることが示唆される。

iii. HCC 患者における肝内 CD56^{dim} NK 細胞上の ILT2 の増加

次に、HCC 患者の肝内 NK 細胞の頻度と表面マーカーを癌組織 (Ca) と非癌組織 (NCa) で比較しました。Ca-CD56^{dim} の NK 細胞の頻度は NCa-CD56^{dim} の NK 細胞の頻度より低かったが、CD56^{bright} の NK 細胞の頻度は同等でした。がん組織では、CD56^{dim} NK 細胞上の ILT2 の発現と頻度は、非がん組織でのそれらと比較して有意に高く、2B4 の発現と頻度は低下していました。さらに、肝細胞癌患者の CD56^{dim} NK 細胞における ILT2 の発現を末梢と肝内とで比較しました。肝内 NK 細胞は末梢 NK 細胞よりも高いレベルの ILT2 を示し、非癌組織よりも癌組織で高い発現を認めました。対照的に、CD56^{dim} NK 細胞上の 2B4 の発現レベルは、2 つの部位間で差を認めませんでした。これらの結果から、CD56^{dim} NK 細胞上の ILT2 は患者の年齢によって変化している可能性があり、その発現は末梢組織よりも肝内組織や肝細胞癌組織で高いことが示されました。これらの結果に基づき、我々は ILT2 を肝細胞癌患者における NK 細胞の機能分子として注目しました。

iv. CD56^{dim} NK 細胞における ILT2 発現には MIF と CXCR4 が関与する

HCC 患者における CD56^{dim} NK 細胞上の ILT2 誘導のメカニズムを調べるため、HV から回収した NK 細胞と HCC 細胞株の *in vitro* 共培養を行いました。CD56^{dim} NK 細胞上の ILT2 の発現は、Huh7 細胞の存在下で増加しました。CD56^{dim} NK 細胞上の ILT2 の発現亢進は非接触系培養でも減少しなかったことから、Huh7 細胞由来の可溶性因子が ILT2 の誘導に関与していることが示唆されました。そこで、Huh7 細胞の培養上清の 40 種類のケモカインとサイトカインを調べました。その結果、CCL21、CXCL5、CX3CL1、CXCL1、CXCL8、MIF、CCL20、CXCL12、CCL25 の濃度が Huh7 細胞上清中で高いことがわかった。これらの因子の中で、MIF は他の HCC 細胞株の上清でも上昇した唯一の因子でありました。

次に、HV の NK 細胞を様々な濃度の組み換え MIF で培養し、ILT2 の発現を調べました。組換え MIF は用量依存的に CD56^{dim} NK 細胞に ILT2 の発現を誘導しました。CXCR4、CXCR2、および CD74 が MIF の受容体ファミリーを構成していることが報告されており、CD74 および CXCR4 は CD56^{dim} NK 細胞に発現していたので、CXCR4 および CD74 に対するマスキング抗体を用いてブロッキング実験を行いました。MIF 存在下での CD56^{dim} NK 細胞上の ILT2 の発現亢進は、抗 CXCR4 抗体処理後に減少しました。同様の結果を NK 細胞と Huh7 細胞上清との共培養における抗 MIF 抗体または抗 CXCR4 抗体処理でも認めました。一方で、CXCR2 および CD74 に対する抗体は、ILT2 の発現を抑制できませんでした。したがって、HCC 由来の MIF とその受容体 CXCR4 は、CD56^{dim} NK 細胞における ILT2 の誘導に関与している可能性があると思われました。

v. ILT2+CD56^{dim} NK 細胞の機能低下と抗 ILT2 抗体処理によるその機能回復

HCC 患者と HV から回収した NK 細胞の機能を比較したところ、NK 細胞の細胞傷害活性と ADCC 活性は、HCC 患者では HV と比較して低下していました。次に、CD56^{dim} NK 細胞の機能を ILT2+NKp46-細胞、ILT2-NKp46+細胞、ILT2-NKp46-細胞の 3 群で比較したところ、ILT2+CD56^{dim} NK 細胞は、NKp46 の発現にかかわらず、ILT2-NK 細胞と比較して機能低下していました。ILT2 が NK 細胞の機能分子である可能性を評価するために、ILT2 に対するマスキング抗体存在下で NK 細胞の細胞傷害活性および ADCC 活性を評価したところ、抗 ILT2 抗体処理後に NK 細胞の機能回復を認めました。さらに、ILT2 のリガンドである HLA-G は、非癌組織よりも肝細胞癌組織で高発現しており、これらの結果は、ILT2 が CD56^{dim} NK 細胞の機能的分子であることを示唆しています。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sakata Toshihiro, Yoshio Sachiyo, Yamazoe Taiji, Mori Taizo, Kakazu Eiji, Aoki Yoshihiko, Aoyanagi Nobuyoshi, Okamoto Toru, Ito Takanori, Toyoda Hidenori, Kawaguchi Takumi, Ono Yoshihiro, Takahashi Yu, Taketomi Akinobu, Kanto Tatsuya	4. 巻 15
2. 論文標題 Immunoglobulin-like transcript 2 as an impaired anti-tumor cytotoxicity marker of natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1389411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2024.1389411	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 Sakata Toshihiro, Yoshio Sachiyo, Yamazoe Taiji, Mori Taizo, Kakazu Eiji, Aoki Yoshihiko, Aoyanagi Nobuyoshi, Okamoto Toru, Ito Takanori, Toyoda Hidenori, Kawaguchi Takumi, Ono Yoshihiro, Takahashi Yu, Taketomi Akinobu, Kanto Tatsuya	4. 巻 15
2. 論文標題 Immunoglobulin-like transcript 2 as an impaired anti-tumor cytotoxicity marker of natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1389411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2024.1389411	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 Yamauchi Reika, Ito Takanori, Yoshio Sachiyo, Yamamoto Takafumi, Mizuno Kazuyuki, Ishigami Masatoshi, Kawashima Hiroki, Yasuda Satoshi, Shimose Shigeo, Iwamoto Hideki, Yamazoe Taiji, Mori Taizo, Kakazu Eiji, Kawaguchi Takumi, Toyoda Hidenori, Kanto Tatsuya	4. 巻 -
2. 論文標題 Serum osteopontin predicts the response to atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	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/s00535-023-01985-w	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 Tsutsui Yuriko, Yoshio Sachiyo, Tomiyama Takahiro, Shimagaki Tomonari, Itoh Shinji, Harada Noboru, Yoshida Yuichi, Yoshikawa Shiori, Kakazu Eiji, Kanto Tatsuya, Yoshizumi Tomoharu	4. 巻 53
2. 論文標題 Preoperative serum brain derived neurotrophic factor as a predictive biomarker for sepsis after living donor liver transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 72 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13834	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 Shimose Shigeo, Koya Shunji, Kawaguchi Takumi, Hirota Keisuke, Yoshio Sachiyo, Niizeki Takashi, Matsuse Hiroo, Torimura Takuji	4. 巻 27
2. 論文標題 Impact of branched-chain amino acids and frailty on the management of lenvatinib-related fatigue in patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Molecular Hepatology	6. 最初と最後の頁 616 ~ 619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3350/cmh.2021.0258	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 Yuichi, Yoshio Sachiyo, Yamazoe Taiji, Mori Taizo, Tsustui Yuriko, Kawai Hironari, Yoshikawa Shiori, Fukuhara Takasuke, Okamoto Toru, Ono Yoshihiro, Takahashi Yu, Hashida Ryuki, Kawaguchi Takumi, Taketomi Akinobu, Kanto Tatsuya	4. 巻 10
2. 論文標題 Phenotypic Characterization by Single-Cell Mass Cytometry of Human Intrahepatic and Peripheral NK Cells in Patients with Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1495 ~ 1495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10061495	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 Hirano Junki, Yoshio Sachiyo, Okamoto Toru, et al	4. 巻 118
2. 論文標題 Hepatitis C virus modulates signal peptide peptidase to alter host protein processing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	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) 10.1073/pnas.2026184118	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 Hashida Ryuki, Matsuse Hiroo, Kawaguchi Takumi, Yoshio Sachiyo, Bekki Masafumi, Iwanaga Sohei, Sugimoto Takahiro, Hara Koji, Koya Shunji, Hirota Keisuke, Nakano Dan, Tsutsumi Tsubasa, Kanto Tatsuya, Torimura Takuji, Shiba Naoto	4. 巻 51
2. 論文標題 Effects of a low intensity resistance exercise program on serum miR 630, miR 5703, and Fractalkine/CX3CL1 expressions in subjects with No exercise habits: A preliminary study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 823 ~ 833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13670	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 Hashida Ryuki, Matsuse Hiroo, Kawaguchi Takumi, Yoshio Sachiyo, Bekki Masafumi, Iwanaga Sohei, Sugimoto Takahiro, Hara Koji, Koya Shunji, Hirota Keisuke, Nakano Dan, Tsutsumi Tsubasa, Kanto Tatsuya, Torimura Takuji, Shiba Naoto	4. 巻 51
2. 論文標題 Effects of a low intensity resistance exercise program on serum miR 630, miR 5703, and Fractalkine/CX3CL1 expressions in subjects with No exercise habits: A preliminary study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 823 ~ 833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13670	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 Yuzuru, Yoshio Sachiyo, et al	4. 巻 12
2. 論文標題 Increased Frequency of Dysfunctional Siglec-7?CD57+PD-1+ Natural Killer Cells in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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) 10.3389/fimmu.2021.603133	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16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Yoshio S
2. 発表標題 Immunoglobulin-like transcript 2 as an impaired anti-tumor cytotoxicity marker of natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 3rd International Symposium of Clinical Immunology (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 阪田敏聖、由雄祥代
2. 発表標題 ILT2は肝がん浸潤NK細胞に誘導される抗腫瘍活性抑制分子である
3. 学会等名 第109回日本消化器病学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阪田敏聖、由雄祥代
2. 発表標題 ILT2は肝がん浸潤NK細胞に誘導される抗腫瘍活性抑制分子である
3. 学会等名 第31回日本医学会学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阪田敏聖、由雄祥代
2. 発表標題 肝がんにおけるNK細胞機能抑制分子であるILT2の新規チェックポイント分子としての可能性
3. 学会等名 第123回日本外科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sakata T, Yoshio S
2. 発表標題 Anti-ILT2 antibody and antioxidant drugs restored antitumor effects antibody-dependent cellular cytotoxicity of natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 EASL2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阪田敏聖、由雄祥代
2. 発表標題 肝がん患者におけるNK細胞機能性分子ILT2の同定ーマスサイトメトリーと機能解析の統合
3. 学会等名 第59回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshio S, Sakata T
2. 発表標題 Immunoglobulin-like Transcript 2 as an Impaired Anti-tumor Cytotoxicity Marker of Natural Killer cells in Patients with Hepatocellular Carcinoma
3. 学会等名 APASL Oncology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 阪田敏聖、由雄祥代、青木孝彦、考藤達哉、武富紹信
2. 発表標題 マサイトメトリーを用いた C型肝炎患者SVR前後のNK細胞解析
3. 学会等名 第122回日本外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 由雄祥代
2. 発表標題 テクニカルセミナーWet 免疫研究ことはじめ
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 由雄祥代、阪田敏聖、考藤達哉
2. 発表標題 肝疾患患者におけるNK機能低下関連分子ILT2
3. 学会等名 第59回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阪田敏聖、由雄祥代、筒井由梨子、吉川詩織、山添太士、森泰三、嘉数英二、青木孝彦、武富紹信、考藤達哉
2. 発表標題 肝疾患患者におけるNK細胞機能低下寄与分子ILT2の同定
3. 学会等名 第26回日本肝臓学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阪田敏聖、由雄祥代、考藤達哉
2. 発表標題 肝がんにおけるNK細胞機能抑制分子 ILT2-新規チェックポイント分子の可能性
3. 学会等名 第44回 日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 由雄祥代
2. 発表標題 ヒト免疫学に基づいた肝疾患病態の解明と新規診断・治療法の開発への応用
3. 学会等名 第2回日本医学会連合Rising Starリトリート（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 由雄祥代、考藤達哉
2. 発表標題 肝硬変患者におけるナチュラルキラー細胞機能低下に係る新規因子の同定
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sachiyo Yoshio, Takumi Kawaguchi, Tatsuya Kanto
2. 発表標題 Phenotypic characterization by single-cell mass cytometry of human intrahepatic and peripheral NK cells in patients with hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 JSH International Liver Conference 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阪田敏聖、由雄祥代、考藤達哉
2. 発表標題 High-dimensional single cell mass cytometry characterizes a unique CD56dimNK cell subset in healthy aging
3. 学会等名 JSH International Liver Conference 2021 (国際学会)
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	岡本 徹 (Okamoto Toru) (80628595)	大阪大学・高等共創研究院・教授 (14401)	

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