

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：34602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09089

研究課題名（和文）凝固・線溶異常症における早期病態解析と新規迅速診断法の確立

研究課題名（英文）Development of a new rapid diagnostic method and early phase pathology analysis in coagulation fibrinolysis disorders

研究代表者

松本 智子（Matsumoto, Tomoko）

天理大学・医療学部・准教授

研究者番号：80642678

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：我々の研究は凝固波形解析（CWA）の中でも特にAPTTを用いたCWA（APTT-CWA）を活発に研究した。今後、標準化が課題である。我々はAIを用いてAPTT延長を示す凝固異常症を鑑別した。結果は数個のパラメータを用いた分類より向上した。我々は凝固波形解析の応用として、DOACSモニタリング法の確立を目指す。凝固線溶波形解析（CFWA）の波形の示す意義について分からないことが多い。その波形の示す意義について線溶相を中心にImmunoblotを用いたFDP分画について検討した。結果は健常人と凝固因子低下症例でフィブリン溶解するパターンが異なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

凝固波形解析は検査室で測定できる凝固モニタリング法である。出血症状を評価する凝固機能評価法として有用であるため、今後、AIを用いて、出血症状の原因を鑑別できるツールとして汎用性の向上を目指す。また、凝固線溶波形解析は応用した方法で、凝固から起こるフィブリン溶解過程を観察できる。これらの波形の示す意義を解明した。

研究成果の概要（英文）：Our research was active in coagulation waveform analysis (CWA), especially CWA using APTT (APTT-CWA). In the future, standardization is an issue to be resolved. We used AI to differentiate coagulation disorders showing APTT prolongation. The results were better than classification using only a few parameters. We plan to establish a DOACS monitoring method as an application of coagulation waveform analysis. The significance of the coagulation fibrinolysis waveform (CFWA) is often unknown. We investigated the importance of the waveforms in the FDP fractionation using Immunoblot, focusing on the fibrinolytic phase. The results showed different patterns of fibrinolysis in healthy subjects and patients with decreased coagulation factors.

研究分野：血栓止血学

キーワード：凝固波形解析 出血症状 凝固線溶波形解析

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

凝固検査は、プロトロンビン時間 (PT) や活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が中心だが血栓予測は困難で、線溶系では FDP をはじめマーカー測定で評価されるが、両者とも真の機能評価ができていない。救急現場の POCT 装置の ROTEM<sup>®</sup> は術中モニタリング法として保険適応されたが採血後、検体保存など問題点もある。そこで、APTT を改変し血栓止血異常症に関して新たな凝固・線溶波形解析 (CFWA) を開発した。本法は緊急検査や止血治療のみならず、凝固線溶の抑制・亢進を見極めた各治療の薬剤適正使用のモニタリングに有用である。

(1) CFWA は汎用性が高く実用化が必要。

(2) 凝固・線溶タンパクの相互関連性について基礎実験による評価。

今回の研究は上記について検討したい。

### 2. 研究の目的

(1) CFWA は汎用性が高く、実用化が必要

本測定は、汎用性の高い自動凝固分析装置で測定できる。この種類の装置は病院の検査室や検査センターで利用されることが多い。我々は、世界的に販売されているシスメックス社の CS シリーズを使用した。特別な研究仕様ではなく、日常検査で使用する APTT の試薬を改変して新たな解析法を開発した。CS シリーズは、国内シェアは高く、すでに多施設において波形解析プログラムが搭載されている。一般検査室で、患者の凝固・線溶異常の早期診断に活用されるために各種病態解析や波形のメカニズム解析は実用化への課題である。さらに生体内凝固・線溶を反映するような、TF を添加した新たなアッセイの開発が必要である。

(2) 凝固・線溶タンパクの相互関連性について基礎実験による評価

凝固と線溶の関連性について未だ不明な点が多い。我々は、CFWA 反応を基に、凝固・線溶マーカー測定、Immunoblot、これらを用いて FXa 生成やトロンビン生成 (TAT 由来) と線溶/フィブリン形成と線溶 (FDP 由来) を検討し、個々の凝固・線溶タンパクの作用を明らかにすることでその相互関連性について明らかにし、適切な治療薬の選択へ貢献したい。

### 3. 研究の方法

(1) CFWA は汎用性が高く、実用化が必要

CFWA の前半の反応である凝固波形解析 (CWA) について、AI を用いた解析を検討した。今回使用したのは AI 技術の 1 つである機械学習を使用した APTT 延長原因鑑別モデルを構築した。対象は APTT 延長を認めた 671 検体で、投薬および臨床情報より APTT 延長原因を定義した。内訳はヘパリン投与 100、直接経口抗凝固薬 (DOACs) 服用 258、ワルファリン服用 105、ループスアンチコアグラント (LA) 陽性 82、FVIII:C の低下またはインヒビター陽性または FIX:C の低下 (FVIII/FVIIIi/FIX) 124 検体であった。全自動血液凝固測定装置 CN-6000 およびレボヘム APTT SLA を用いて測定し、既報を参考に、凝固波形、一次微分波形および二次微分波形より得られた 22 個の CWA パラメータを使用して APTT の延長原因を鑑別する機械学習モデルを構築した。交差検証により延長原因の鑑別性能を評価した。

(2) 凝固・線溶タンパクの相互関連性について基礎実験による評価

CFWA は APTT-CWA の CaCl<sub>2</sub> 添加と同時に微量の組織プラスミノゲンアクチベータ (tPA) を添加することで、500 秒以内に凝固反応に続くフィブリン溶解反応を観察できる。対象は正常血漿 (PNP)、第 VIII 因子欠乏血漿 (FVIII Id.)、第 V 因子欠乏血漿 (FVd.)、第 IX 因子欠乏血漿 (FIXd.)、第 X 因子欠乏血漿の凝固因子欠乏血漿 (GeorgeKing 社) を使用した。この CFWA の条件下で生じる凝固反応後のフィブリン溶解能について、装置外で各反応時間のサンプルを作成し、本波形の変化を装置外で再現し、線溶マーカーである PIC, FDP, D ダイマーによって確認した。さらに Immuno blot を用いて FDP の各分画を解析した。凝固/線溶の各反応中の検体を SDS-PAGE から、抗ヒト Fibrinogen 抗体を用いた Immuno blot を行った。

### 4. 研究成果

(1) CFWA は汎用性が高く、実用化が必要

機械学習システムによる鑑別性能は、特異度 >95% を有する条件において感度がそれぞれ、ヘパリン投与 84.0%、DOACs 服用 84.9%、ワルファリン服用 99.0%、LA 陽性 77.4%、FVIII/FVIIIi/FIX 96.8% を示した。今回構築した機械学習モデルは、日常の APTT 測定の際に、凝固時間と併せその延長原因も鑑別できると期待される。本モデルは今後、病院検査室で汎用性が高いスクリーニング検査として貢献できると思われる。LA 陽性群の鑑別能が他群に比し、低値なため、さらに鑑別能の向上を目指し、実装できるようにさらに検討が必要である。AI を用いた凝固波形解析 (CWA) による APTT 延長凝固異常症の解析では、AI を用いた APTT 延長群の鑑別は特異度 95% と設定した場合、ワルファリンが最も感度が高く、LA は 77.4% であった。AUC は 0.945-0.993 と高かった (表 1)。

表1. 機械学習モデルによる結果

機械学習モデル	Heparin N=100	DOACs N=258	Warfarin N=105	LA N=82	FVIII/FVIIIi/FIX N=124
感度(%)	84.0	84.9	99.0	77.4	96.8
特異度(%)	95.1	95.4	95.1	95.2	95.1
AUC	0.966	0.970	0.993	0.945	0.993

APTT-CWA の AI 研究について鑑別能がかなり向上した<sup>(1)</sup>。まだ CFWA の実用化には課題が多い。組織因子存在下の生体内反応を反映するような研究は今後の課題だと考える。

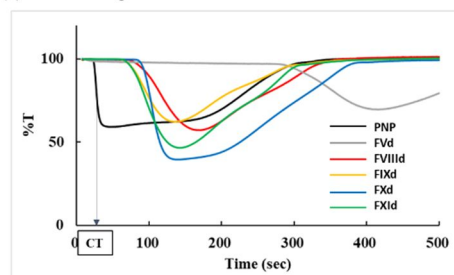
(2) 凝固・線溶タンパクの相互関連性について基礎実験による評価

各種欠乏血漿の CFWA 波形結果を示した。(図1) PNP に比し、FVd は CT の顕著な延長を示し、フィブリン溶解反応は 500 秒以内に検出できなかった。FVIII d は、CT 延長と |min1| の低下、FL-|min1| は変化しないが、EFP の増大を認めた。FIXd も同様であったが、FXd は、PNP と FVIII d/FIXd の間のような結果を示した。フィブリン溶解相は増大した。

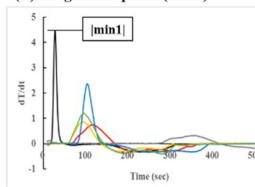
本波形の変化を線溶マーカーである PIC, FDP, D ダイマーによって確認したところ、正常血漿 (PNP) では経時的に値の変化が見られ、フィブリン溶解開始からは PIC / FDP / DD のすべてが上昇した一方で、第 VIII 因子欠乏血漿 (FVIII def) では凝固反応中の凝固反応速度が最大となるポイントから、PI (0.3 µg/mL) / FDP (3.0 µg/mL) / DD (0.3 µg/mL) が上昇していたことを報告した。さらに FMC は凝固・フィブリン溶解反応の両方を検出できる。PNP では、フィブリン形成による凝固相で最初のピークを示し、一旦 0 に戻りその後約 100 秒後、フィブリン溶解相で反応由来の 2 つめのピークを検出した (図 2-1)。一方、凝固因子欠乏血漿群では、PNP のような 2 峰性のピークを検出することはなく、凝固によるピークとフィブリン溶解反応による FMC 値は明確に区別できなかった (図 2-2-4)。

Immuno blot を行ったところ、PNP (凝固時間 27 秒) では凝固反応後しばらくしてフィブリン溶解開始後 (230 秒) に DD 分画が観察された。一方、FVIII def (凝固時間 95 秒) ではフィブリン溶解開始後 (180 秒) 早期の段階より DD 分画が出現した。これは以前の報告と同様に凝固反応とフィブリン溶解反応が同時に起こっているためと考えられた。他の欠乏血漿でも同様の現象がみられた。CFWA ではフィブリン形成から溶解までの反応を評価できるので、凝固因子低下症例では、凝固機能の低下のみならず線溶の早期開始による出血症状を反映していると考えられた。FDP 分解過程の違いについて、CFWA は迅速に反映することが明らかになった。現在、フィブリン溶解機能を評価できる簡便な臨床検査法はない<sup>(2)</sup>。この CFWA の実用化によって、DIC をはじめとする凝固異常症の早期診断や治療効果判定に有用な新たな検査法だと考える。また、生体内反応を考慮した微量組織因子存在下 CFWA は有用かどうか今後さらに検討したい。凝固因子欠乏症例に関する CFWA の解析ができたが、各種凝固異常症例の解析に至っていない。今後の課題だと考える。

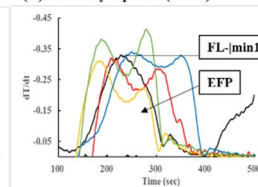
(A) Transmitted light waveform of CFWA



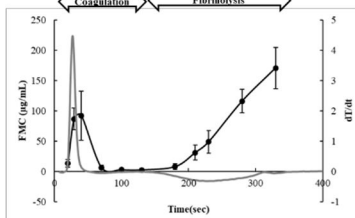
(B) Coagulation phase (dT/dt)



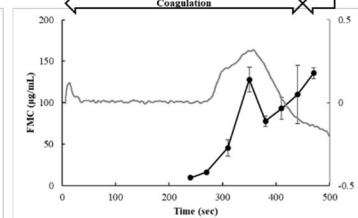
(C) Fibrinolysis phase (dT/dt)



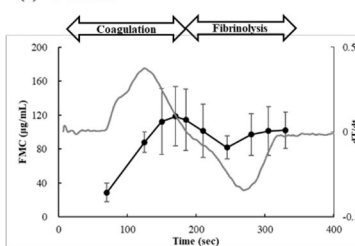
(1) PNP



(2) FV.def.



(3) FVIII.def.



(4) FIX.def.

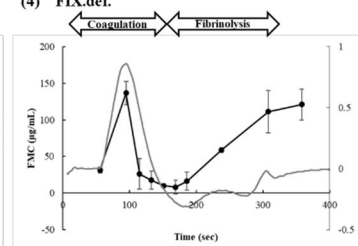


図2. CFWAの1次微分波形とFMCの変化

学会発表

(1) 松本ら。第 45 回日本血栓止血学会学術集会。2023

(2) 松本ら。第 44 回日本血栓止血学会学術集会。2022

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 5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 松本 智子、下村 大樹	4. 巻 34(1)
2. 論文標題 凝固波形解析 (CWA) と凝固線溶波形解析 (CFWA) の原理とその応用	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 血栓止血誌	6. 最初と最後の頁 43-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2491/jjsth.34.43	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 松本 智子	4. 巻 51(3)
2. 論文標題 凝固因子活性定量, 凝固因子インヒビター量	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medical Technology	6. 最初と最後の頁 254-258
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 Hashimoto N, Ogiwara K, Matsumoto T, Furukawa S, Takeyama M, Nogami K	4. 巻 1;33(6)
2. 論文標題 Characterization of thrombophilia-related plasmas evaluated by anticoagulants-mediated thrombin and plasmin generation assays	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Coagul Fibrinolysis	6. 最初と最後の頁 327-336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MBC.0000000000001148.	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 Yoshimura T, Furukawa S, Oda A, Matsumoto T, Sasai K, Shima M, Nogami K.	4. 巻 116(3)
2. 論文標題 Longitudinal profiling of anti-factor VIII antibodies in Japanese patients with congenital hemophilia A during factor VIII replacement and immune-tolerance induction therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 423-433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03359-z. Epub 2022 May 3.	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 Takeyama M, Sasai K, Matsumoto T, Furukawa S, Ogiwara K, Yada K, Onishi T, Shima M, Nogami K	4. 巻 115(2)
2. 論文標題 Comprehensive blood coagulation potential in patients with acquired hemophilia A: retrospective analyses of plasma samples obtained from nationwide centers across Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 163-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03249-w. Epub 2021 Nov 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 Nishiyama A, Ogiwara K, Nakajima Y, Furukawa S, Matsumoto T, Takeda H, Nogami K.	4. 巻 116(2)
2. 論文標題 A case of a young boy with hyper-fibrinolysis associated with natural fibrin precipitates suspected to have occurred through a novel coagulation and fibrinolysis mechanism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 276-287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03339-3. Epub 2022 Apr 13.	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 下村 大樹, 高田 旬生, 松本 智子, 河野 紋, 高田 章美, 北野 圭介, 熊野 穰, 鈴木 健史, 新井 信夫, 嶋田 昌司, 上岡 樹生	4. 巻 23(3)
2. 論文標題 新規開発のLA 試薬 DRVVT の基礎性能評価	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sysmex Journal Web	6. 最初と最後の頁 52-61
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 松本 智子	4. 巻 2
2. 論文標題 DIC病態評価のための新しい臨床検査	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Land-Mark in Thrombosis & Haemostasis	6. 最初と最後の頁 52-55
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 松本 智子、下村 大樹	4. 巻 66 (10)
2. 論文標題 組織液中の組織因子 (TF) の混入による凝固時間を用いた検査への影響	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床検査	6. 最初と最後の頁 1264-1266
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 Sakamoto A, Ishiguro A, Fukuda A, Sakamoto S, Suenobu SI, Matsumoto T, Nogami K, Ohga S, Kasahara M.	4. 巻 114(1)
2. 論文標題 Liver transplantation for congenital protein C deficiency with initial poor graft function: a case report with literature review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 141-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03103-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 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 谷田 百菜、松本 智子、下村 大樹
2. 発表標題 全自動血液凝固測定装置 CN-6000による凝固線溶波形解析 (CFWA) の新規パラメータの評価
3. 学会等名 第64回 日本臨床検査医学会近畿支部総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川邊美智子、松本智子、下村大樹、嶋田昌司、河野紋、高田旬生、上岡樹生、近藤博和、田村俊寛
2. 発表標題 凝固波形解析 (CWA) を用いた経口抗凝固薬 (DOACs) の新規モニタリング法の開発
3. 学会等名 第24回日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松本 智子、中原 瑞季、川邊 美智子、下村 大樹、河野 紋、上岡 樹生
2. 発表標題 組織因子の有無が血友病A治療第VIII因子製剤による凝固線溶機能評価に及ぼす影響
3. 学会等名 第24回日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松本 智子、下村 大樹、松田 将門、田淵 有香、河野 紋、星山 良樹、鈴木 健史、西 圭祐、新井 信夫、黒野 浩司、森山 雅人、上岡 樹生
2. 発表標題 AIを凝固波形解析に適用した新規APTT延長原因鑑別モデルの構築
3. 学会等名 第45回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松本 智子
2. 発表標題 血栓止血学的ダイナミック検査の“凝固波形解析 (Clot Waveform Analysis; CWA)”について
3. 学会等名 第64回日本脈管学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masato Matsuda, Daiki Shimomura, Tomoko Matsumoto, Yuka Tabuchi, Aya Kohno, Takeshi Suzuki, Keisuke Nishi, Nobuo Arai, Hiroshi Kurono, Yoshiki Hoshiyama, Mikio Kamioka, Shuji Terai, Masato Moriyama
2. 発表標題 AI Classification Model to Discriminate Causes of Prolonged Clotting Time through the Application of Machine Learning to Clot Waveform Analysis Parameters
3. 学会等名 The ISTH 2023 Congress (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Daiki SHIMOMURA , Tomoko MATSUMOTO , Masato MATSUDA , Takeshi SUZUKI , Yuka TABUCHI , Hiroshi KURONO , Keisuke NISHI , Aya KOUNO, Yoshiki HOSHIYAMA, Mikio KAMIOKA , Masato MORIYAMA
2. 発表標題 Construction of a new model for estimating causes of APTT prolongation using AI for clot waveform analysis (CWA)
3. 学会等名 The ISTH 2023 Congress ( 国際学会 )
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takeshi SUZUKI , Tomoko MATSUMOTO , Daiki SHIMOMURA , Masato MATSUDA , Yuka TABUCHI , Hiroshi KURONO , Keisuke NISHI , Nobuo ARAI , Yoshiki HOSHIYAMA , Mikio KAMIOKA , Masato MORIYAMA
2. 発表標題 Construction of a deep learning model to estimate the cause of APTT prolongation using multi-wavelength clot waves
3. 学会等名 XXXVIth International Symposium on Technical Innovations in Laboratory Hematology ( 国際学会 )
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松本 智子,鈴木 健史,北野 圭介,篠原 翔,新井 信夫,河野 紋,下村 大樹
2. 発表標題 凝固線溶波形におけるフィブリン溶解能の解析
3. 学会等名 第44回 日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田 旬生,下村 大樹,松本 智子,河野 紋,北野 圭介,熊野 穰,鈴木 健史,新井 信夫,松尾 収二,上岡 樹生
2. 発表標題 新規開発のLA試薬DRVVTの基礎的性能評価
3. 学会等名 第23回日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 松本 智子, 下村 大樹, 河野 紋, 新井 信夫, 鈴木 健史, 篠原 翔, 北野 圭介, 松尾 収二, 上岡 樹生
2. 発表標題 血友病A血漿のFibrinogen量が凝固線溶波形解析 (CFWA) に与える影響
3. 学会等名 第23回日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河野 紋, 下村 大樹, 前田 祐華, 松本 智子, 永井 直治, 嶋田 昌司, 松尾 収二, 上岡 樹生
2. 発表標題 凝固波形解析パラメータと凝固因子活性との関係 ~ 2種類のAPTT試薬を用いて ~
3. 学会等名 第23回日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本 智子, 下村 大樹, 篠原 翔, 熊野 穰, 新井 信夫, 上岡 樹生
2. 発表標題 凝固線溶波形解析の特徴と 病態解析の検討
3. 学会等名 第15回JSTHSSCシンポジウム 凝固・抗凝固療法部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本 智子
2. 発表標題 凝固波形解析で分かる凝固異常症
3. 学会等名 2021年日本検査血液学会初夏セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本 智子
2. 発表標題 凝固波形解析を用いた新たな知見
3. 学会等名 第43回日本血栓止血学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本 智子、下村 大樹
2. 発表標題 凝固波形解析から分かる 病態と治療への応用
3. 学会等名 第22回日本検査血液学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本 智子
2. 発表標題 凝固・線溶検査 -最近のトピックス
3. 学会等名 奈良県臨床検査技師会 血液部門
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本 智子、酒井 香奈、下村 大樹、野上 恵嗣
2. 発表標題 FXa生成能を反映する改良凝固1段法の検討
3. 学会等名 第43回日本血栓止血学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河野紋、松本智子、下村大樹、永井直治、嶋田昌司、新井信夫、鈴木健史、篠原翔、松尾 収二、上岡樹生
2. 発表標題 凝固線溶波形解析による線溶時間 (FLT) を基にした播種性血管内凝固 (DIC) 新病型分類の試み
3. 学会等名 第22回日本検査血液学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢部睦実、松本智子、畑中徳子、北野圭介、篠原翔、鈴木健史、新井信夫、上岡樹生
2. 発表標題 凝固線溶波形解析を用いた 組織因子の凝固線溶機能の評価
3. 学会等名 第68回日本臨床検査医学会学術集会
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	野上 恵嗣 (Nogami Keiji) (50326328)	奈良県立医科大学・医学部・教授  (24601)	
研究分担者	下村 大樹 (Shimomura Daiki) (70723302)	天理大学・医療学部・研究員  (34606)	

#### 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
---------	---------