

令和 3 年 5 月 10 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02656

研究課題名(和文) 宿主細胞内におけるレジオネラの多彩な生存戦略の解明

研究課題名(英文) Identification of intracellular survival mechanisms of Legionella inside the host cell

研究代表者

新崎 恒平 (Arasaki, Kohei)

東京薬科大学・生命科学部・准教授

研究者番号：70609990

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は肺炎を引き起こすレジオネラの細胞内輸送機構の解明を目的として行なった。具体的には細胞内に形成されたレジオネラ含有小胞(LCV)の小胞体への移行機構の解明、小胞体に到達したレジオネラの小胞体定着化機構の解明、LCVのリソソーム輸送阻害機構の解明の3つのテーマを中心に研究に行なった。本研究の遂行により、3つのテーマ全てにおいて当該機構に関連する宿主因子及びレジオネラエフェクター(レジオネラが宿主細胞に分泌するバクテリア因子)の同定に成功した。今後はそれら宿主因子とレジオネラエフェクターの間の分子機構の解明を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果の学術的意義として重要なポイントは、細胞内に侵入したレジオネラが小胞体へと移行し、小胞体で増殖するまでのプロセスに関わる宿主因子とレジオネラエフェクターが同定できたことである。また、レジオネラが細胞内分解機構から逃れる分子基盤の一部を明らかにできたことにも学術的意義があると考えている。社会的意義としては、本研究結果がレジオネラに対する治療法としての足がかりになるかもしれないことである。現在、レジオネラに対する治療法は抗生物質を用いたものであるが、細胞内感染経路の遮断といった新しい治療法に繋がられる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research is the identification of intracellular travel of Legionella that causes pneumonia. Particularly, I have conducted 3 subjects of research including “identification of LCV transport to the ER”, “identification of Legionella behavior into the ER”, and “identification of inhibition of LCV trafficking to the lysosome”. Upon this research, I have successfully identified key Legionella effectors (bacterial factor in which Legionella secretes into the host) as well as host factors in all subjects. I should examine the molecular relationship between the host factor and Legionella effector in the future.

研究分野：感染症学

キーワード：レジオネラ レジオネラエフェクター 小胞輸送 小胞体 Rabタンパク質

1. 研究開始当初の背景

重篤な肺炎を引き起こすグラム陰性細菌であるレジオネラは、宿主細胞の生理機能の一つである細胞内小胞輸送をハイジャックすることが知られている。ファゴサイトーシスにより宿主細胞に侵入したレジオネラは *Legionella*-containing vacuole (LCV) と呼ばれる膜構造を形成する。通常、ファゴサイトーシスにより細胞内へと取り込まれた物質は細胞内分解を司るリソソームへと輸送され分解される。しかしながら、レジオネラは LCV がリソソームへと輸送される過程を阻害する。一方、レジオネラは LCV に宿主細胞の小胞体より出芽した輸送小胞 (ER 小胞) を取り込み LCV 膜の構造を変換させる

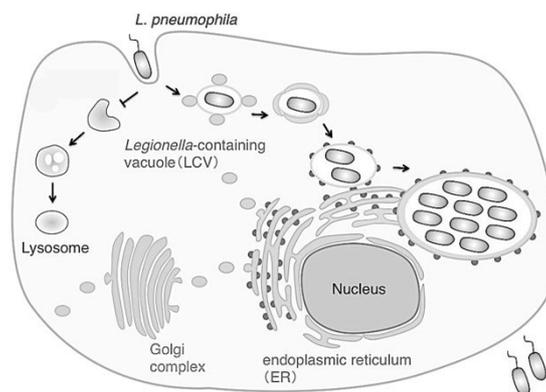


図1：レジオネラの細胞内感染経路

(リモデリング)。その後、LCV は宿主細胞の小胞体へと到達し、小胞体において増殖する (図1)。これら一連の膜輸送の制御にはレジオネラから宿主細胞に放出される“レジオネラエフェクター”と呼ばれるバクテリアタンパク質が必要不可欠な役割を担っている。なお、レジオネラは300種を超えるレジオネラエフェクターを放出していると推定されているが、機能が明らかになっているレジオネラエフェクターはごく一部である。

これまでの研究により、LCV に ER 小胞が供給され膜のリモデリングが行われる分子機構に関しては、その詳細な分子機構が明らかになっている (この機構に参与する宿主因子やレジオネラエフェクターの働きが解明されている)。また、レジオネラエフェクターには宿主細胞には存在しないタンパク質修飾機構を保有している分子も存在しており、これら新規の修飾機構にフォーカスした研究は世界規模で盛んに行われている。しかしながら、リモデリング後の LCV が小胞体へと移行する機構や小胞体へ到達したレジオネラが小胞体のどのドメインで増殖するかは未だ不明である。更には、LCV のリソソームへの輸送阻害機構においても詳細な分子機構は明らかとなっていない。

2. 研究の目的

背景の項で記載した通り、レジオネラによる宿主細胞輸送経路のハイジャック機構において未だ不明である以下に示す3つの柱を中心として研究を行う。

a: ER 小胞を供給しリモデリングが完了した LCV がどのような分子メカニズムで小胞体へと移行するのか?

b: 小胞体へと到達した LCV が小胞体のどのドメインと結合するのか? また、レジオネラが小胞体において増殖する際に、小胞体のどのドメインで増殖するのか?

c: LCV のリソソームへの輸送阻害に関わる宿主因子は何か? また、この機構に参与するレジオネラエフェクターは何か?

よって、本研究は上記した1-3に参与する宿主因子およびレジオネラエフェクターの同定を最終目的として行う。

3. 研究の方法

研究の方法に関しては、上記した1-3のテーマごとに記載する。

a: リモデリング後の LCV の小胞体移行機構の解明

本研究を遂行するに際して、まず宿主タンパク質の Rab6 および Rab33B の機能に着目する。その理由として、Rab6 および Rab33B はゴルジ体から小胞体への輸送に参与する Rab タンパク質であること、及びレジオネラのみならず多くの細胞内発症型細菌が細胞内生存過程において Rab タンパク質を利用することが知られていることに起因する。具体的な方法としては Rab6 や Rab33B が LCV に集積するかを観察するところから開始し、Rab6 や Rab33B の発現抑制を行なった細胞にレジオネラを感染させ、LCV と小胞体との近接やレジオネラの細胞内増殖を解析する。また、Rab6 と Rab33B が LCV の小胞体移行に関わることを示唆する結果が得られた場合、二つの分子が独立して働くのか、もしくは協調して働いているのかを調べる。最後に、Rab6 や Rab33B を LCV に集積させるレジオネラエフェクターの同定を行う。その際、レジオネラエフェクターをコードする island を欠損させたレジオネラ株の感染実験を行う。いくつかのレジオネラエフェクターはレ

ジオネラゲノム上に island としてコードされている。そして、そのなかで 5 つの island を欠損させたレジオネラ株 (1 番目と 5 番目の island にはレジオネラ増殖そのものに必要な遺伝子が含まれており、欠損株は作製できていない) および各々の island を欠損させたレジオネラ株が樹立されている (図 2)。もし、5 つの island を欠損させたレジオネラ感染により Rab6 や Rab33B が LCV に集積しない場合、各々の island 欠損株の感染実験により Rab6 や Rab33B を LCV に集積させるエフェクターがコードされている island を決定する。その後、その island にコードされているエフェクターから Rab6 や Rab33B を LCV に集積させる因子を明らかにする。

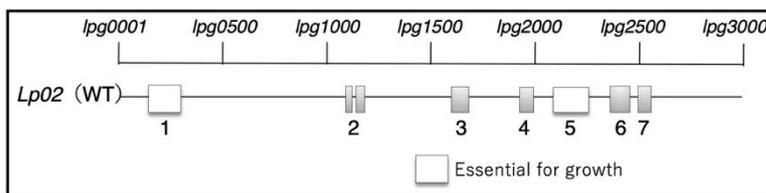


図 2 : レジオネラ pathogenic island におけるクラスター分布図

また、5 つの island を欠損させたレジオネラ感染により Rab6 や Rab33B が LCV に集積しない場合、各々の island 欠損株の感染実験により Rab6 や Rab33B を LCV に集積させるエフェクターがコードされている island を決定する。その後、その island にコードされているエフェクターから Rab6 や Rab33B を LCV に集積させる因子を明らかにする。

b : LCV の小胞体定着化機構

これまでの研究により、小胞体に到達したレジオネラは先ず滑面小胞体とアクセスし、その後粗面小胞体へと移行し増殖することを見いだしている。そこで、本研究では滑面小胞体に到達したレジオネラが粗面小胞体へと移動するために必要な宿主因子の同定を行う。具体的には Bap31 とよばれる分子に着目する。Bap31 は小胞体に存在する膜タンパク質であり、小胞体上の積荷の輸送に関わることが知られている。また、重要なポイントとして Bap31 は滑面小胞体と粗面小胞体を行き来できることが知られている。それゆえ、滑面小胞体に到達したレジオネラが Bap31 を自身の周辺に集積させるか、および Bap31 の発現抑制によりレジオネラの滑面小胞体から粗面小胞体への移行にどのような影響が現れるかを解析する。さらに、Bap31 を制御するレジオネラエフェクターを上記した遺伝子欠損株を用いて同定する。

c : LCV のリソソーム輸送阻害機構の解明

我々は、レジオネラ感染に伴い宿主因子である Rab5 (ファゴサイトーシスにより取り込まれたファゴソームをリソソームへと輸送する過程に必要な分子) がユビキチン化されることを見いだしている。レジオネラによる Rab5 のユビキチン化が LCV のリソソーム輸送阻害に重要な役割を担っていることが強く推測されることから、本研究では Rab5 をユビキチン化するレジオネラエフェクターの同定を第一に行う。また、ユビキチンには K48 鎖 (プロテアソームによる分解を促すユビキチン化) や K63 鎖 (タンパク質の機能修飾に働くユビキチン化) など複数のパターンが存在していることから、レジオネラの Rab5 に対するユビキチン化の種類同定、及びそのユビキチン化が Rab5 を介したファゴソームのリソソームへの輸送に及ぼす影響を調べる。

4 . 研究成果

研究成果に関しても、1-3 のテーマごとに記載する。

a : リモデリング後の LCV の小胞体移行機構の解明

まず、Rab6 及び Rab33B が LCV に集積することを見だし、Rab6 と Rab33B の発現抑制により小胞体に到達した LCV の量がコントロールの細胞と比較して有意に減少していることを見いだした。また、Rab6 の LCV への集積は Rab33B に依存したカスケード式供給であることを明らかにした (Rab6 を発現抑制した細胞では Rab33B の LCV 集積に影響は見られないが、Rab33B を発現抑制した細胞では Rab6 の LCV 集積が大幅に減少する)。Rab33B が先に LCV に集積することを考慮して、Rab33B を LCV に集積させるレジオネラエフェクターが存在することを考えた。そして、研究目的の項で記載した遺伝子欠損レジオネラ株を用いた感染実験により Rab33B が集積しなくなる island の同定、及びその island にコードされているレジオネラエフェクター (18 種類) の中から Rab33B を LCV に集積させる 2 分子の同定に成功した。なお、この二つのエフェクターのみを欠損させたレジオネラを含む LCV に Rab33B が集積しないことも見いだしている。今後の課題として、これらエフェクターの Rab33B に対する活性を明らかにする必要がある。レジオネラによる宿主因子の制御機構としてレジオネラの Rab1 に対する制御の解析が進んでいる。レジオネラが Rab1 を制御する過程において DrrA と呼ばれるエフェクターが Rab1 に対する GDF 活性 (Rab タンパク質に結合し、その機能を抑制している Rab-GDI を Rab タンパク質から解離させる活性) や GEF 活性 (GDP が結合して不活性型となっている Rab タンパク質から GDP を取り除き、その代わりに GTP を付加することで活性化型へと変換させる働き) を保有していることが知られている。そこで、今回発見した Rab33B を LCV へと集積させるレジオネラエフェクターにも GDF や GEF 活性があるかを調べる必要がある。

なお、2016 年の Nature 誌に SidE ファミリーとよばれるエフェクターが Rab33B にホスホリボシルユビキチン化と呼ばれるバクテリア特異的なユビキチン修飾をすることが報告されていたことから、このユビキチン化と Rab33B の LCV への集積との関連を調べた。その結果、SidE ファミリーエフェクターを欠損させたレジオネラを含む LCV に Rab33B がリクルートされないことを発見した。このことは、我々がスクリーニングで発見したエフェクターによる Rab33B の LCV

への集積には、SidE ファミリーエフェクターを介した Rab33B に対するホスホリボシルユビキチン化が必須であることを意味している。それゆえ、我々が発見したエフェクターの機能解析に際しては、ホスホリボシルユビキチン化された Rab33B を用いることが必要となる。

b : LCV の小胞体定着化機構

まず、小胞体の到達したレジオネラの周囲に Bap31 が集積することを見いだした。そして、Bap31 の発現抑制により滑面小胞体に到達したレジオネラの粗面小胞体への移行が著しく抑制されることも見いだした(通常、感染時間の経過に伴い滑面小胞体に覆われるレジオネラが減少し、粗面小胞体に覆われるレジオネラが増加するが、Bap31 を発現抑制している細胞では時間が経過しても滑面小胞体に覆われた状態から変化しない)。また、a と同様の方法にてスクリーニングを行なった結果、Bap31 をレジオネラ周辺部に集積させる責任エフェクターの同定に成功した。なお、本エフェクターを欠損させたレジオネラは滑面小胞体に到達したのちに粗面小胞体へと移行できないことを明らかにしている。今後、当該エフェクターが Bap31 を利用する分子基盤を明らかにする必要がある。

c : LCV のリソソーム輸送阻害機構の解明

a, b と同様の方法にて、Rab5 のユビキチン化を司るレジオネラエフェクターがコードされている island の同定を試み、結果として Rab5 がユビキチン化されなくなる island 欠損株を見いだした。本 island には E3 ユビキチン化リガーゼと類似した構造をもつエフェクターがコードされていたことから、本エフェクターを培養細胞用発現ベクターに組み込み発現させたところ、Rab5 のユビキチン化が見いだされた。なお、本エフェクターを欠損したレジオネラ感染によって Rab5 のユビキチン化が見られなくなったことから、本エフェクターが Rab5 のユビキチン化に必須な因子であることを明らかにできた。さらに、本エフェクターを欠損したレジオネラを含む LCV は野生型のレジオネラを含む LCV と比較してリソソームまで輸送されている割合が有意に上昇していた。また、Rab5 に対するユビキチン化の種類を解析したところ、レジオネラは Rab5 に対して K63 鎖のユビキチン化を施していることが明らかとなった。通常、K63 鎖のユビキチン化はユビキチン化されたタンパク質の機能を制御することが知られている。そこで、レジオネラによって K63 鎖のユビキチン化された Rab5 の機能がどのように制御されているのかを今後明らかにする必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kimura Hana, Arasaki Kohei, Iitsuka Moe, Tagaya Mitsuo	4. 巻 2
2. 論文標題 Syntaxin 17 Recruits ACSL3 to Lipid Microdomains in Lipid Droplet Biogenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Contact	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2515256419838719	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 Miyagawa Takuya, Hasegawa Kana, Aoki Yoko, Watanabe Takuya, Otagiri Yuka, Arasaki Kohei, Wakana Yuichi, Asano Kenichi, Tanaka Masato, Yamaguchi Hideki, Tagaya Mitsuo, Inoue Hiroki	4. 巻 218
2. 論文標題 MT1-MMP recruits the ER-Golgi SNARE Bet1 for efficient MT1-MMP transport to the plasma membrane	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 3355~3371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201808149	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 Kimura H, Arasaki K, Ohsaki Y, Fujimoto T, Ohtomo T, Yamada J, Tagaya M.	4. 巻 59
2. 論文標題 Syntaxin 17 promotes lipid droplet formation by regulating the distribution of acyl-CoA synthetase 3.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Lipid Res.	6. 最初と最後の頁 805-819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.M081679.	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 Arasaki K, Nagashima H, Kurosawa Y, Kimura H, Nishida N, Dohmae N, Yamamoto A, Yanagi S, Wakana Y, Inoue H, Tagaya M.	4. 巻 19
2. 論文標題 MAP1B-LC1 prevents autophagosome formation by linking syntaxin 17 to microtubules.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EMBO Rep.	6. 最初と最後の頁 e45584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201745584.	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 Sugo M, Kimura H, Arasaki K, Amemiya T, Hirota N, Dohmae N, Imai Y, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Hattori N, Cheng J, Fujimoto T, Wakana Y, Inoue H, Tagaya M.	4. 巻 37
2. 論文標題 Syntaxin 17 regulates the localization and function of PGAM5 in mitochondrial division and mitophagy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EMBO J.	6. 最初と最後の頁 e98899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.201798899.	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 Arasaki K, Kimura H, Tagaya M, Roy CR.	4. 巻 217
2. 論文標題 Legionella remodels the plasma membrane-derived vacuole by utilizing exocyst components as tethers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 3863-3872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201801208.	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 Kitao Tomoe, Taguchi Kyoichiro, Seto Shintaro, Arasaki Kohei, Ando Hiroki, Nagai Hiroki, Kubori Tomoko	4. 巻 32
2. 論文標題 Legionella Manipulates Non-canonical SNARE Pairing Using a Bacterial Deubiquitinase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108107 ~ 108107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108107	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 Wakana Yuichi, Hayashi Kaito, Nemoto Takumi, Watanabe Chiaki, Taoka Masato, Angulo-Capel Jessica, Garcia-Parajo Maria F., Kumata Hidetoshi, Umemura Tomonari, Inoue Hiroki, Arasaki Kohei, Campelo Felix, Tagaya Mitsuo	4. 巻 220
2. 論文標題 The ER cholesterol sensor SCAP promotes CARTS biogenesis at ER?Golgi membrane contact sites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e202002150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202002150	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 Klionsky Daniel J., et al.	4. 巻 17
2. 論文標題 Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1~382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1797280	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 Kawabata Mio, Matsuo Honoka, Koito Takumi, Murata Misaki, Kubori Tomoko, Nagai Hiroki, Tagaya Mitsuo, Arasaki Kohei	4. 巻 17
2. 論文標題 Legionella hijacks the host Golgi-to-ER retrograde pathway for the association of Legionella-containing vacuole with the ER	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1009437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1009437	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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 村田美咲, 多賀谷光男, 新崎恒平
2. 発表標題 レジオネラエフェクターLpg1137の局在化機構
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯塚萌, 多賀谷光男, 新崎恒平
2. 発表標題 Syntaxin 17はNLRP3インフラマソームの形成に必要である
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村葉那, 野内優, 多賀谷光男, Shaeri Mukherjee, 新崎恒平
2. 発表標題 Role of Endoplasmic Reticulum proteins Bap31 and CLIMP-63 in maintaining the Legionella pneumophila replicative niche
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新崎恒平, 多賀谷光男
2. 発表標題 Syntaxin 17と結合タンパク質が織りなす多様な機能
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田美咲, 多賀谷光男, 新崎恒平
2. 発表標題 レジオネラエフェクターLpg1137の局在化機構
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新崎 恒平
2. 発表標題 レジオネラエフェクターの生化学ツールとしての応用
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新崎恒平、多賀谷光男
2. 発表標題 Syntaxin 17 regulates the localization and function of PGAM5 in mitochondrial division and mitophagy.
3. 学会等名 第70回 日本細胞生物学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新崎恒平
2. 発表標題 肺炎原因菌であるレジオネラの宿主細胞における多彩な生存戦略
3. 学会等名 第59回 日本生化学会 中国・四国支部例会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新崎恒平
2. 発表標題 結合タンパク質及び病原菌感染により明らかとなったsyntaxin 17の新たな機能
3. 学会等名 2018年度 日本生化学会 関東支部例会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村葉那、新崎恒平、多賀谷光男
2. 発表標題 MAMにおける脂質ラフト様構造は脂肪滴形成に重要である
3. 学会等名 第91回 日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小伊藤拓海、新崎恒平、多賀谷 光男
2. 発表標題 Rab33bを制御するレジオネラエフェクターの探索
3. 学会等名 第91回 日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新崎恒平、杉沢優太、多賀谷光男
2. 発表標題 Syntaxin 17の機能を制御するリン酸化部位の同定
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤駿・新崎恒平・多賀谷光男
2. 発表標題 異種生物Syntaxin 17の局在および機能
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田直樹・大畑俊貴・新崎恒平・多賀谷光男
2. 発表標題 飢餓時の脂肪滴と隔離膜の形成はsyntaxin 17-ACSL3軸によって調節されている
3. 学会等名 第93回 日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 新崎恒平	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 8
3. 書名 臨床免疫・アレルギー科	

1. 著者名 新崎恒平	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 6
3. 書名 THE LUNG perspectives	

1. 著者名 新崎恒平	4. 発行年 2018年
2. 出版社 公益社団法人 日本生化学会	5. 総ページ数 10
3. 書名 生化学	

〔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
---------	---------