

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06766

研究課題名(和文) ヒト腎臓における薬物尿細管分泌の予測・評価系の構築

研究課題名(英文) Development of the prediction system for tubular secretion of drugs in the human kidney

研究代表者

桂 敏也 (Katsura, Toshiya)

立命館大学・薬学部・教授

研究者番号：10283615

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：薬物の腎排泄に関わる尿細管分泌の程度や、分泌に関与する薬物トランスポーターの寄与率を正確に予測することは困難であり、その評価系の構築が望まれていた。本研究では、薬物トランスポーターの発現調節に関与する因子(転写因子)を薬物トランスポーターが発現していないヒト腎由来培養細胞に導入し、その発現変動について検討した。その結果、転写因子HNF1を導入した細胞において、低分子量タンパク質や薬物のエンドサイトーシスを担うメガリンの発現が顕著に上昇し、メガリンの基質であるアミノグリコシド系抗生物質の腎毒性が増強されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、薬物の腎移行動態を評価しうる評価系の構築を目指したものであり、ヒト腎由来HK-2細胞においてHNF1を発現させることにより、メガリンの発現が上昇することを明らかにした。メガリンを恒常的に発現するヒト由来培養腎上皮細胞は存在しないことから、HNF1安定発現HK-2細胞は、メガリンの機能評価やアミノグリコシド系抗生物質の腎毒性評価が可能なin vitro実験系となりうるということが示唆され、今後の新薬開発においても有用な評価系となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：At present, it is difficult to accurately predict the degree of tubular secretion involved in renal excretion of drugs and the contribution of drug transporters involved in tubular secretion. In this study, we examined the effect of expression of transcription factors involved in the regulation of drug transporter expression on the expression of drug transporters in human kidney-derived HK-2 cells. It was demonstrated that HK-2 cells stably expressing HNF1 showed an increased expression of megalin, which is responsible for endocytosis of low molecular weight proteins and drugs. The nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics, substrates of megalin, is significantly enhanced in HK-2 cells stably expressing HNF1.

研究分野：薬物動態学

キーワード：薬物トランスポーター 尿細管分泌 経細胞輸送 薬物相互作用 培養細胞

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

腎臓における尿細管分泌は、肝臓における代謝と並んで薬物の主要な消失経路である。これまでの検討から、腎近位尿細管の血管側側底膜と管腔側刷子縁膜に発現する薬物トランスポーターが協調して働き、薬物の尿細管分泌を担っていることが明らかにされてきた。さらに、各々の薬物トランスポーターが分子的に同定され、機能的解析が進められてきた。しかし、トランスポーターの機能解析に用いる培養細胞等の遺伝子発現系は、一般的に過剰発現であることが多く、また実際の腎臓に発現している多様なトランスポーターを同時に発現させることは不可能である。一方、近位尿細管のモデル細胞としてブタ由来の培養腎上皮細胞 LLC-PK<sub>1</sub> や、フクロネズミ由来の OK 細胞が汎用され、それぞれ有機カチオン輸送系と有機アニオン輸送系の機能解析に用いられてきた。しかし、これらの細胞では種差が問題となる。さらに、ヒトの肝臓や腎臓組織から細胞を単離し、初代培養する試みが古くからなされているが、培養した時点で既に代謝酵素やトランスポーターの発現が消失している場合や、発現が認められても培養日数の経過とともに発現が低下するなど、使用上大きな制限があった。特に腎臓の尿細管分泌過程は細胞を単層培養して経細胞輸送を測定する必要があり、細胞接着性の不十分さなども相まって有用な *in vitro* 試験系は存在しなかった。医薬品開発において、前臨床試験段階で新規化合物の腎排泄（尿細管分泌）の程度や各トランスポーターの寄与率を予測することは重要であるが現状では困難であり、その予測を可能にする新しい *in vitro* 試験系の開発が望まれている。

### 2. 研究の目的

本研究では、薬物トランスポーターの発現調節や腎臓の発生・分化に関与することが報告されている転写因子 Hepatocyte nuclear factor (HNF) -1 $\alpha$  と HNF4 $\alpha$  に着目し、ヒト由来培養腎上皮細胞 HK-2 やヒト胎児腎由来 HEK293 細胞にこれらの cDNA を安定発現させ、薬物トランスポーターの発現誘導について検討する。なおこれらの培養細胞に、腎尿細管分泌に関与する主要なイオン性薬物トランスポーター（OATs, OCTs, MATE など）および HNF1 $\alpha$  と HNF4 $\alpha$  の発現が認められないことはすでに確認済みである。誘導が認められた薬物トランスポーターに関して、取り込み実験や軽細胞輸送実験によって輸送パラメータを求めるとともに、特異的阻害剤を用いた薬物輸送への寄与率の評価を行い、*in vitro* 尿細管分泌評価系としての有用性を明確にすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) ヒト正常腎由来培養細胞における HNF1 $\alpha$ 、HNF4 $\alpha$  安定発現細胞の構築: HNF1 $\alpha$  と HNF4 $\alpha$  の cDNA は市販品を購入し、哺乳類細胞発現ベクターに組換えした後、HK-2 細胞または HEK293 細胞にリポフェクション法によって導入した。ベクターに対応した抗生物質によって生細胞を選別し、得られた細胞から、RT-PCR やウェスタンブロット法によって HNF1 $\alpha$ 、HNF4 $\alpha$  の mRNA およびタンパク質の発現を確認し、安定発現細胞を構築した。最終的に、それぞれの細胞において HNF1 $\alpha$ 、HNF4 $\alpha$  をそれぞれ単独で発現させたものと、HNF1 $\alpha$ 、HNF4 $\alpha$  の両方を発現させた安定発現細胞の構築を試みた。さらに、CRISPR-Cas9 システムを利用したゲノム編集技術により発現ベクターを構築し、同様に HK-2 細胞または HEK293 細胞にリポフェクション法によって導入した。

(2) HNF 安定発現細胞における薬物トランスポーターの発現解析: 構築された HNF 安定発現細胞の複数のクローンを用いて、HNF1 $\alpha$ 、HNF4 $\alpha$  の発現を real-time PCR 法によって定量的に解析した。さらに、SLC トランスポーターファミリーや ABC トランスポーターファミリーのうち腎臓における薬物尿細管分泌に重要なものを選択し、その発現量について mRNA レベル (RT-PCR や real-time PCR 法) やタンパク質レベル (ウェスタンブロット法) により検討を行った。さらに、細胞接着因子や近位尿細管関連マーカーの発現についても同様に評価した。

(3) 滋賀医科大学医学部附属病院循環器内科を受診し、第 Xa 因子阻害薬 (アピキサバン、エドキサバン、リバーロキサバン) を投与されている患者の血液検体を用いて、これら薬物の血中濃度を LC-MS/MS によって測定するとともに、薬物体内動態に関連すると考えられる薬物トランスポーターや薬物代謝酵素の遺伝子多型について解析を行い、血中濃度との関連性について検討した。さらに母集団薬物動態/薬力学/薬理ゲノム解析を行い、第 Xa 因子阻害薬の体内動態/薬効発現における腎機能の影響や尿細管分泌過程における薬物相互作用の可能性について解析を進めた。

### 4. 研究成果

(1) HNF1 $\alpha$ 、HNF4 $\alpha$  の cDNA をそれぞれ哺乳類細胞発現ベクターに導入し、ヒト由来培養腎上皮細胞 HK-2 に安定発現させた細胞の構築を試みたところ、HK-2 細胞における導入遺伝子の発現効率が低く、安定発現細胞が得られなかった。そこで、ゲノム編集技術を用いて遺伝子導入を試みたところ、HK-2 細胞に HNF1 $\alpha$  を発現させた細胞において、HNF1 $\alpha$  の mRNA およびタンパク質発現量の顕著な増加が認められ、HNF1 $\alpha$  安定発現細胞の構築が確認された。一方、HNF4 $\alpha$  単独発現および HNF1 $\alpha$ 、HNF4 $\alpha$  を共発現させた安定発現細胞の構築はできなかった。この原因として、

HNF4 $\alpha$ の導入により細胞の性質が大きく変化し、最終的に死滅してしまった可能性が考えられた。

(2) 構築された HNF1 $\alpha$ 安定発現細胞における薬物トランスポーターの mRNA 発現量の検討を行ったところ、ペプチドトランスポーターPEPT2 および有機カチオントランスポーターOCT2 の発現量は増加する傾向が認められたものの、検討対象の全ての薬物トランスポーターにおいて顕著な増加は認められなかった。マウス胚性繊維芽細胞にマウスの HNF1 $\alpha$ および HNF4 $\alpha$ を共発現させた先行研究では、種々の薬物トランスポーターの発現が上昇することが報告されており、今後、ヒト HNF4 $\alpha$ を HK-2 細胞に安定発現させる方法について検討する必要がある。

一方、HNF ファミリーの発現に伴い、薬物トランスポーターだけではなく、細胞接着因子や尿細管マーカー等の発現量も変化することも報告されていたことから、HNF1 $\alpha$ の発現が HK-2 細胞における細胞接着因子や近位尿細管マーカーの発現に及ぼす影響について検討した。その結果、カドヘリン 16 や 26、オクルディン、LRP2 などの発現上昇が認められた。このうち、近位尿細管マーカーである LRP2 は、エンドサイトーシス受容体として低分子量タンパク質や薬物のエンドサイトーシスを担うメガリンタンパク質をコードしている。メガリンタンパク質の発現についてウエスタンブロット法により検討したところ、HNF1 $\alpha$ 安定発現細胞においてメガリンの発現上昇が認められた。メガリンは、近位尿細管におけるアミノグリコシド系抗生物質の再吸収にも関与することが知られていることから、HNF1 $\alpha$ 安定発現細胞が腎近位尿細管におけるアミノグリコシド系抗生物質の腎毒性評価に用いることができる可能性について検討した。HK-2 細胞および HNF1 $\alpha$ 安定発現細胞をゲンタマイシンで処理し、MTT アッセイで細胞生存率を評価したところ、HNF1 $\alpha$ 安定発現細胞において細胞生存率の有意な減少が認められた。メガリンを恒常的に発現するヒト由来培養腎上皮細胞も存在しないことから、HNF1 $\alpha$ 安定発現 HK-2 細胞は、メガリンの機能評価やアミノグリコシド系抗生物質の腎毒性評価が可能な *in vitro* 実験系となりうることが示唆された。

(3) 第 Xa 因子阻害薬の体内動態と薬効・副作用発現の関係について検討したところ、アピキサバンでは薬物トランスポーターABCG2 や薬物代謝酵素 CYP3A5 の遺伝子多型、患者の腎機能がアピキサバンの体内動態の変動要因になることが明らかになった。さらに、アピキサバンの薬効について評価したところ、心疾患を有する患者や脳梗塞の既往がある患者においてアピキサバンの薬効が変動することを明らかにした。また、併用薬の影響について検討したところ、ABCG2 の阻害薬であるフェブキソスタットを併用している患者において、アピキサバンの血中濃度が上昇することを明らかにし、両者の併用により薬物相互作用が生じていることを示した。一方、エドキサバンやリバーロキサバンに関しても同様に母集団薬物動態解析を行い、体内動態の変動要因がアピキサバンとは異なることを明らかにした。これらの知見は、第 Xa 因子阻害薬の適正使用において有用な情報を与えるものである。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Fujino Chieri, Sanoh Seigo, Katsura Toshiya	4. 巻 44
2. 論文標題 Variation in expression of cytochrome P450 3A isoforms and toxicological effects: Endo- and exogenous substances as regulatory factors and substrates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1617 ~ 1634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00332	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 Ueshima Satoshi, Hira Daiki, Tomitsuka Chiho, Nomura Miki, Kimura Yuuma, Yamane Takuya, Tabuchi Yohei, Ozawa Tomoya, Itoh Hideki, Horie Minoru, Terada Tomohiro, Katsura Toshiya	4. 巻 21
2. 論文標題 Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban linking its plasma concentration to intrinsic activated coagulation factor X activity in Japanese patients with atrial fibrillation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The AAPS Journal	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) 10.1208/s12248-019-0353-7	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 Wu Qi, Hayashi Hideki, Hira Daiki, Sonoda Keiko, Ueshima Satoshi, Ohno Seiko, Makiyama Takeru, Terada Tomohiro, Katsura Toshiya, Miura Katsuyuki, Horie Minoru	4. 巻 35
2. 論文標題 Genetic variants of alcohol metabolizing enzymes in Brugada syndrome: Insights into syncope after drinking alcohol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 752 ~ 759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12227	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 Satoshi Ueshima, Daiki Hira, Yuuma Kimura, Ryo Fujii, Chiho Tomitsuka, Takuya Yamane, Yohei Tabuchi, Tomoya Ozawa, Hideki Itoh, Seiko Ohno, Minoru Horie, Tomohiro Terada, Toshiya Katsura	4. 巻 84
2. 論文標題 Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1301-1312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bcp.13561	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26件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 林 紅瑠実、藤野智恵里、上島 智、桂 敏也
2. 発表標題 慢性関節炎モデルマウスにおけるシトクロムP450 (CYP) の遺伝子発現変動
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部大会・総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Ueshima, Daiki Hira, Karin Hirata, Yohei Tabuchi, Tomoya Ozawa, Hideki Itoh, Yoshihisa Nakagawa, Minoru Horie, Tomohiro Terada, Toshiya Katsura
2. 発表標題 Impact of substrates and inhibitors of breast cancer resistance protein on apixaban pharmacokinetics in Japanese patients with atrial fibrillation
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会 (International Poster Session)、
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sayana Matsuda, Satoshi Ueshima, Daiki Hira, Rio Michihata, Yohei Tabuchi, Tomoya Ozawa, Hideki Itoh, Moritake Iguchi, Masaharu Akao, Satoshi Shizuta, Takeshi Makiyama, Yoshihisa Nakagawa, Minoru Horie, Tomohiro Terada, Toshiya Katsura
2. 発表標題 Population pharmacokinetics of edoxaban in Japanese patients with atrial fibrillation
3. 学会等名 第15回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤野智恵里、上島 智、桂 敏也
2. 発表標題 関節炎モデルマウスにおける薬物代謝酵素および薬物トランスポーターの発現変動
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上島 智、桂 敏也
2. 発表標題 直接作用型経口抗凝固薬の消化管出血リスクとPGx
3. 学会等名 第42回日本臨床薬理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田頭怜奈、結城詩央里、根来亮介、藤野智恵里、上島 智、藤田卓也、桂 敏也
2. 発表標題 ヒト正常近位尿管細胞HK-2におけるHepatocyte Nuclear Factor発現の影響
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤野智恵里、荒井理佐子、上島 智、桂 敏也
2. 発表標題 薬物代謝酵素UGT1Aの発現低下が薬物トランスポーターの遺伝子発現に及ぼす影響
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林 紅瑠実、藤野智恵里、葛生泰己、上島 智、桂 敏也
2. 発表標題 急性および慢性関節炎モデルマウスにおけるシトクロムP450の発現変動
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 葛生泰己、藤野智恵里、林 紅瑠実、上島 智、桂 敏也
2. 発表標題 肝臓の炎症が薬物代謝酵素の発現誘導に及ぼす影響
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Minoru Horie, Satoshi Ueshima, Daiki Hira, Toshiya Katsura, Tomohiro Terada, Kouichi Kato, Tomoya Ozawa, Hideki Itoh, Yohei Tabuchi, Miya Horie, Yoshihisa Nakagawa, Takeru Makiyama, Satoshi Shizuta, Asami Kashiwa, Takanori Aizawa, Takeshi Kimura, Moritake Iguchi, Masaharu Akao
2. 発表標題 Edoxaban blood concentrations vary considerably and correlate with anti-factor Xa activity in atrial fibrillation patients
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上島 智、桂 敏也
2. 発表標題 第Xa因子阻害薬の臨床薬物動態/ゲノム薬理学的研究
3. 学会等名 第15回トランスポーター研究会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上島 智、平 大樹、道旗梨央、田淵陽平、伊藤英樹、小澤友哉、中川義久、堀江 稔、寺田智祐、桂 敏也
2. 発表標題 心房細動患者におけるエドキサパンの母集団薬物動態/ゲノム薬理学的解析
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoshi Ueshima, Daiki Hira, Kenji Kuwata, Karin Hirata, Yohei Tabuchi, Hideki Itoh, Tomoya Ozawa, Yoshihisa Nakagawa, Minoru Horie, Tomohiro Terada, Toshiya Katsura
2. 発表標題 Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of rivaroxaban in Japanese patients with atrial fibrillation
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤野智恵里、上島 智、桂 敏也
2. 発表標題 排泄トランスポーターMRP2の発現低下が薬物代謝酵素の遺伝子発現に与える影響
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横井一駿、上島 智、藤野智恵里、桂 敏也
2. 発表標題 チカグレロルの代謝反応におけるCYP3A4/5の寄与に関する基礎的検討
3. 学会等名 日本医療薬学会第3回フレッシュャーズ・カンファランス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田華鈴、上島 智、平 大樹、田淵陽平、伊藤英樹、小澤友哉、中川義久、堀江 稔、寺田智祐、桂 敏也
2. 発表標題 アピキサバン内服患者における乳癌耐性タンパク質 (ABCG2) を介した薬物間相互作用に関する検討
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2019/第27回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 岡 拓朗、上島 智、藤野智恵里、桂 敏也
2. 発表標題 アミオダロンの代謝におけるCYP3A4/5の寄与に関する基礎的検討
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上島 智、平 大樹、桑田健司、平田華鈴、田淵陽平、伊藤英樹、小澤友哉、中川義久、堀江 稔、寺田智祐、桂 敏也
2. 発表標題 心房細動患者におけるリパーロキサパンの母集団薬物動態解析
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡 拓朗、上島 智、藤野智恵里、桂 敏也
2. 発表標題 Quantitative evaluation of the contribution of CYP3A4 and CYP3A5 to amiodarone pharmacokinetics in human from in vitro data
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 爲本雄太、上島 智、宮川幸典、目片茉柚、桂 敏也
2. 発表標題 ヒト組織におけるグルクロン酸抱合反応を考慮したエンタカポンの生理学的薬物速度論解析
3. 学会等名 日本薬剤学会 第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑田健司、上島 智、平 大樹、山根拓也、芝口 彩、田淵陽平、伊藤英樹、小澤友哉、堀江 稔、寺田智祐、桂 敏也
2. 発表標題 リバーロキサバンの血中トラフ濃度に及ぼす薬物動態関連遺伝子多型の影響
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2018/第26回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoshi Ueshima, Daiki Hira, Chiho Tomitsuka, Miki Nomura, Yuuma Kimura, Takuya Yamane, Yohei Tabuchi, Tomoya Ozawa, Hideki Itoh, Seiko Ohno, Minoru Horie, Tomohiro Terada, Toshiya Katsura
2. 発表標題 Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 為本雄太、上島 智、宮川幸典、目片茉柚、桂 敏也
2. 発表標題 生理学的薬物速度論に基づくエンタカポンの体内動態解析
3. 学会等名 日本医療薬学会第2回フレッシュャーズ・カンファランス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芝口 彩、上島 智、平田華鈴、平野尋大、桂 敏也
2. 発表標題 アミオダロンの代謝に及ぼす血液凝固第Xa因子阻害薬の影響
3. 学会等名 日本医療薬学会第2回フレッシュャーズ・カンファランス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑田健司、上島 智、平 大樹、山根拓也、田淵陽平、伊藤英樹、小澤友哉、堀江 稔、寺田智祐、桂 敏也
2. 発表標題 リバーロキサバンの血中濃度と臨床検査値及び薬物動態関連遺伝子多型の相関解析
3. 学会等名 日本医療薬学会第2回フレッシュャーズ・カンファランス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoshi Ueshima, Daiki Hira, Takuya Yamane, Kenji Kuwata, Yohei Tabuchi, Tomoya Ozawa, Hideki Itoh, Minoru Horie, Tomohiro Terada, Toshiya Katsura
2. 発表標題 Association of genetic polymorphisms in drug transporters and enzymes with plasma concentrations of rivaroxaban in Japanese patients with atrial fibrillation
3. 学会等名 2018 International Meeting on 22nd Microsomes and Drug Oxidations and 33rd Japanese Society for the Study of Xenobiotics (国際学会)
4. 発表年 2018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
研究協力者	上島 智  (Ueshima Satoshi)		
研究協力者	藤野 智恵里  (Fujino Chieri)		

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