

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07395

研究課題名（和文）鼻腔炎症に連動した嗅球投射ニューロンの変性と神経回路再生を決定する脳微小環境

研究課題名（英文）Brain microenvironment that determines the direction of degeneration or regeneration of the olfactory bulb projection neurons coupled with the inflammatory status of the nasal cavity

研究代表者

石井 さなえ（Hasegawa-Ishii, Sanae）

杏林大学・保健学部・准教授

研究者番号：40435863

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：慢性的な鼻腔炎症は精神神経疾患のリスクを高める。その機構解明を目指す第一歩として、鼻腔炎症と嗅覚入力遮断が嗅球に及ぼす影響を比較した。マウスを用いた実験の結果、前者は嗅球の外側が、後者は内側が萎縮した。前者は神経炎症を伴ったが後者は伴わなかった。また、炎症が収束すると嗅球は回復したが、回復には嗅覚入力が必要とした。次に鼻腔炎症が脳腸連関に及ぼす影響を調べるため、慢性鼻腔炎症マウスの盲腸便を用いて16Sメタゲノム解析を行った。その結果、慢性鼻腔炎症によりオスでは腸内細菌叢が顕著に変動した。以上より、鼻腔炎症は脳及び腸内細菌叢の恒常性を乱し、精神神経疾患発症に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

嗅球の萎縮は、副鼻腔炎、アルツハイマー病、うつ病、不安障害などの患者で見られ、嗅覚障害の原因となり、患者の生活の質を低下する。本研究は、鼻腔炎症と嗅覚刺激遮断の嗅球における影響の違いを明らかにし、鼻腔炎症による嗅球の萎縮は、炎症が治まり嗅覚刺激が戻れば回復する可能性を示した。また、鼻腔炎症が脳及び腸内細菌叢を乱すことを明らかにし、精神神経疾患発症の原因となる可能性を示唆した。

研究成果の概要（英文）：Chronic nasal inflammation can be a risk factor for psychiatric disorders. As the first step to reveal the mechanism, we compared the effects of nasal inflammation and odor deprivation on the olfactory bulb (OB). The results from the animal study using mouse model indicate that the OB was atrophied in both models; nasal inflammation induced the shrinkage of outer layers of the OB with neuroinflammation, while odor deprivation caused the shrinkage of inner layers with no neuroinflammation. The OB recovered from the atrophy when the nasal inflammation subsided, during which the odor input was needed. Next, gut microbiota of mice with nasal inflammation was analyzed by 16S rRNA analysis. Results indicate that microbiota of male, but not female, mice with chronic nasal inflammation was remarkably changed. Thus, nasal inflammation perturbed the homeostasis of the brain and gut microbiota, which might lead to the onset of psychiatric disorders. 953

研究分野：実験神経病理学

キーワード：鼻腔炎症 嗅球 精神疾患 脳と免疫

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性的な鼻腔炎症は、精神神経疾患の危険因子の一つだと考えられるが、その機構は明らかではない。鼻腔を覆う嗅粘膜上皮には、匂いを感知する嗅細胞が分布し、軸索を脳の最吻側に位置する嗅球に投射する。嗅細胞は嗅球の投射ニューロンである僧帽細胞及び房飾細胞とシナプスを形成する。僧帽細胞と房飾細胞は長い軸索をもち、複数の脳領域に投射して高次機能に関与する。

申請者は鼻腔にリポ多糖(LPS)を繰り返し投与することで、同側鼻腔に慢性炎症と嗅細胞の脱落を誘導するモデルマウスを作製した。鼻腔へのLPS投与を10週間以上続けると、投与側の嗅球が萎縮し、投射ニューロンの一つである房飾細胞の樹状突起が変性、退縮した。LPSを10週間投与した後、投与を中止してさらに10週間飼育すると、房飾細胞の樹状突起は再生し、嗅球も萎縮から回復した。房飾細胞の変性と再生の方向性を決定する因子としては、嗅細胞からのシナプス入力と考えられるが、LPS投与を中止しても、脱落した嗅細胞の再生は限定的で、房飾細胞へのシナプス入力は完全には回復しなかった。それにも関わらず房飾細胞樹状突起はほぼ完全に再生したことから、再生には嗅細胞からのシナプス入力以外の要素が関わると考えた。そこで、グリア細胞を中心に形成される嗅球微小環境の特性が、房飾細胞の変性と再生の方向性を決定する重要な因子になるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

I. 鼻腔の炎症と収束に連動した房飾細胞の変性と再生の方向性を決定する因子として、嗅細胞からのシナプス入力と嗅球微小環境に着目し、それぞれの寄与を明らかにする。

- ① 房飾細胞の樹状突起が鼻腔の炎症と収束に連動して変性/再生する時間変化を明らかにする。
- ② 鼻腔閉鎖による嗅覚入力遮断が、房飾細胞の変性/再生に及ぼす影響を明らかにする。
- ③ 嗅球のサイトカイン発現を、鼻腔の炎症、収束のそれぞれの時期において明らかにし、各因子の産生細胞を同定する。

II. 鼻腔炎症が脳腸連関に及ぼす影響を明らかにする。

- ① 慢性鼻腔炎症マウスにおける腸内細菌叢プロファイルを明らかにする。
- ② 慢性鼻腔炎症マウスにおける腸内細菌叢プロファイルの変動に雌雄差があるかを明らかにする。

3. 研究の方法

C57BL/6JmsSlc 成体雄マウスを用いて、片側あるいは両側の鼻腔に生理食塩水 (saline, 10 μ L) あるいはリポ多糖 (LPS, 10 μ L) を週に3回、10週間まで繰り返し投与した。この期間は鼻腔の炎症期である。投与を中止して10週間飼育した。この期間は炎症の収束期である。

- ① saline または LPS 投与開始から、3, 6, 10 週間 (saline3, 6, 10w マウス、LPS3, 6, 10w マウス)、投与を中止してからさらに10週間無処置で飼育したマウス (LPS10w+NT10w マウス) を固定した。頭蓋を開き、嗅球の写真を撮影、嗅球の面積を計測し、投与側嗅球の逆側嗅球に対する面積の割合を求めた。また、投与10週間後に固定し、嗅球を冠状断に切断した後、嗅神経層 (ONL)、糸球体層 (GL)、外網状層 (EPL)、僧帽細胞層+内網状層 (MCL+IPL)、顆粒細胞層 (GCL) に分けて、それぞれの層の面積を計測し、投与側嗅球の逆側嗅球に対する割合を求めた。さらに、EPL を sEPL と dEPL に分割し、EPL 全体に対する sEPL の面積の割合を求めた。
- ② マウスの片側鼻腔をハンダゴテで灼閉鎖し、嗅覚入力を遮断したマウスを閉鎖後 3, 6, 10 週間後に固定した (NC3, 6, 10w マウス)。また、LPS を10週間投与した後、投与側鼻腔を灼閉鎖し、さらに10週間飼育した (LPS10w+NC10w マウス)。それらのマウスの嗅球の面積、各層の面積、sEPL の EPL 全体に対する割合を①と同様に調べた。
- ③ saline または LPS 投与開始から10週間後にマウスを固定し、凍結切片を作製後、免疫染色によりグリア細胞の活性化を調べた。また、嗅球の新鮮組織を採取し、qPCR によりサイトカイン量を定量した。
- ④ saline または LPS を両側鼻腔に週3回、9週間投与した雌雄マウスの盲腸便を回収し、16S メタゲノム解析を行い、腸内細菌叢を調べた。

4. 研究成果

① 嗅球の大きさの変化

(1) 嗅球全体の大きさ

saline 投与マウスでは、嗅球の大きさは投与により変化しなかった (逆側嗅球に比べ、saline 投与 3, 6, 10 週後に 98%、99%、99%)。LPS 投与マウスの投与側嗅球は、投与 6, 10 週間後に逆側嗅球の 81%、77% の大きさになり、saline 投与マウスに比べて有意に小さくなった。NC マウスの閉鎖側嗅球は、閉鎖してから10週間後に逆側嗅球の 81% の大きさとなり、saline 投与マウスに比べて有意に小さくなった (図1)。

LPS を 10 週間投与した後、投与を中止して 2、6 週ではまだ元の大きさには戻らなかったが、10 週間たつと嗅球の大きさは元に戻った。しかしながら、LPS を 10 週間投与した後、鼻腔を灼閉鎖した LPS10w+NC10w マウスでは、嗅球の大きさは戻らなかった(図 2)。

図 1

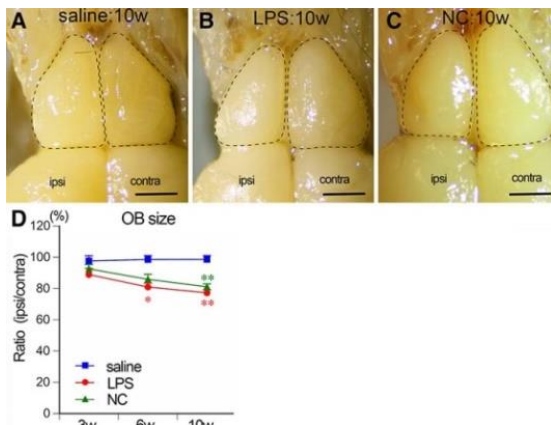
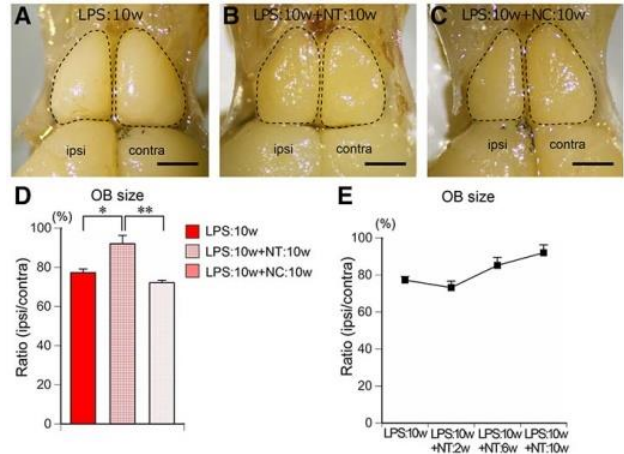


図 2



(2) 各層の大きさ

saline 10w マウスの投与側嗅球では、いずれの層も逆側嗅球の層の面積と変わらなかった。LPS10w マウスでは、投与側嗅球の ONL, GL, EPL の面積が、逆側の 37%、60%、84%と小さくなり、saline 投与マウスと比べて有意に萎縮した。投与側嗅球の MCL+IPL, GCL の面積は saline10w マウスと比べて違いがなかった。NC10w マウスでは、閉鎖側嗅球の ONL の面積は saline10w マウスと違いがなかったが、GL, EPL, MCL+IPL, GCL の面積は逆側の 84%、72%、80%、83%となり saline10w に比べ有意に萎縮した(図 3)。

LPS を 10 週間投与した後、さらに 10 週間無処置で飼育した LPS10w+NT10w マウスの投与側嗅球では、ONL の面積は LPS10w マウスと違いがなかったが、GL, EPL の面積は逆側嗅球に比べ 96%、106%となり、有意に増加した。この回復期に鼻腔を灼閉鎖した LPS10w+NC10w マウスでは、投与側 ONL, GL は LPS10w に比べて違いがなく、EPL, MCL+IPL, GCL においては LPS10w マウスや LPS10w+NT10w マウスと比べて有意に減少した(図 4)。

図 3

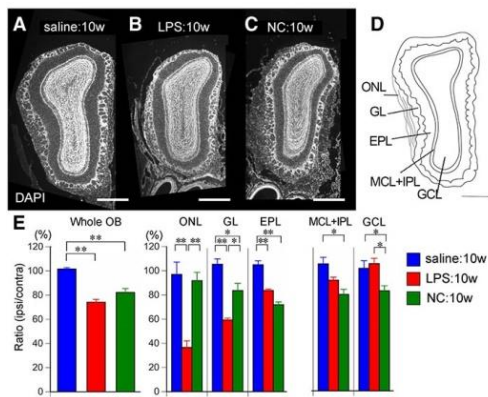
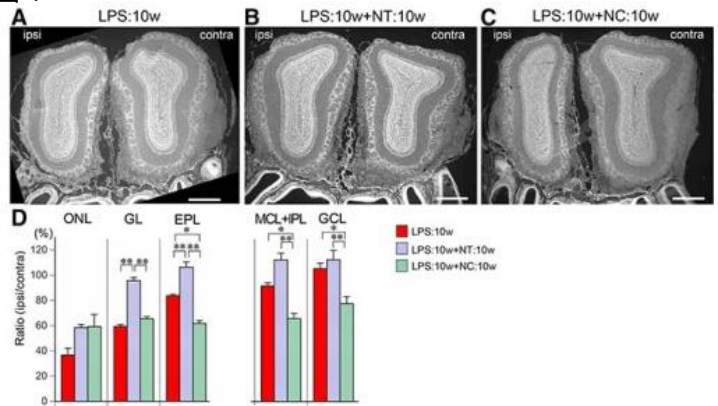


図 4



(3) sEPL の割合

saline10w, LPS10w, NC10w マウスの嗅球の EPL をさらに sEPL と dEPL に分割し、sEPL の割合を調べた。saline10w の投与側嗅球の sEPL は EPL 全体のおよそ 50%だったが、LPS10w マウスの投与側嗅球の sEPL は EPL 全体の 38%、NC10w マウスの閉鎖側嗅球の sEPL は EPL 全体の 31%と有意に減少した。このことから、鼻腔炎症も嗅覚入力遮断も、EPL の特に sEPL が影響を受けやすいことが明らかになった(図 5)。

LPS10w+NT10w マウスの投与側嗅球では sEPL は EPL 全体の 47%となり LPS10w マウスに比べて有意に増加した。しかしながら、LPS10w+NC10w マウスの投与側嗅球では sEPL は EPL 全体の 24%となり、LPS10w マウスに比べて有意に減少した(図 6)。

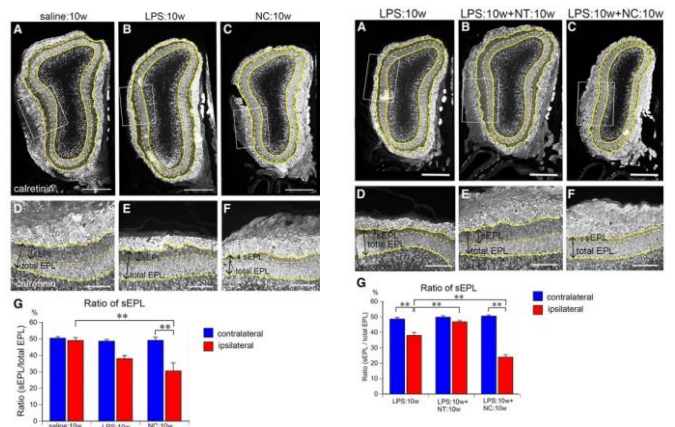
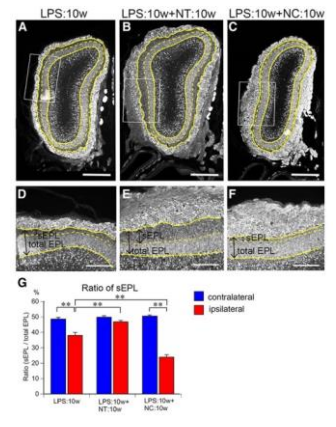


図 5

図 6



②鼻腔炎症と嗅覚入力遮断における嗅球の微小環境

(1) グリア細胞の活性化

saline10w, LPS10w, NC10w マウスの投与側もしくは閉鎖側嗅球のミクログリアとアストロサイトを免疫染色により調べた。その結果、LPS10w マウスの投与側嗅球において、ミクログリアは活性化した形態を示した。リアルタイム RT-PCR でミクログリアマーカーの Iba-1 の発現を調べたところ、LPS10w マウスでは 2.5 倍に有意に増加した(図 7)。アストロサイトは通常 GL 上に分布するが、LPS10w マウスの投与側嗅球では EPL にも分布した。アストロサイトのマーカーである GFAP の発現は有意に増加した(図 8)。NC10w マウスの嗅球ではミクログリアの活性化は見られず、Iba-1 の発現増加も見られなかった(図 7)。アストロサイトは GL 上に分布し、形態的には肥大化は見られなかったが、GFAP の遺伝子発現は saline10w に比べて有意に増加した(図 8)。

LPS10w+NT10w マウスと LPS10w+NC10w マウスの投与側嗅球におけるミクログリアは、もはや活性化した形態を示さなかった(図 9)。

図 7

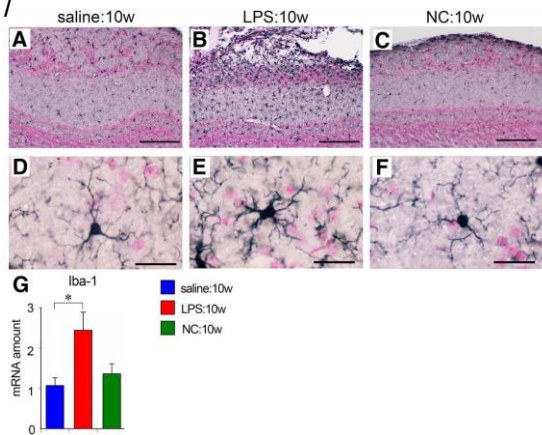


図 8

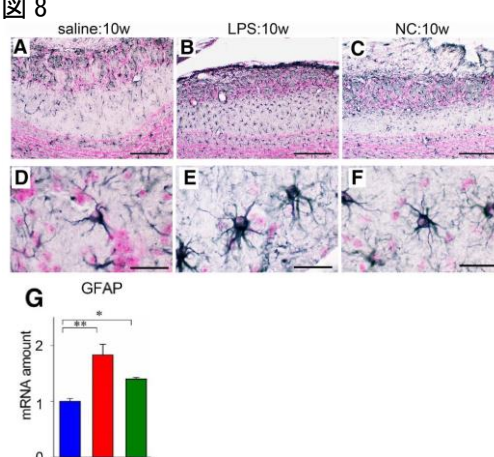
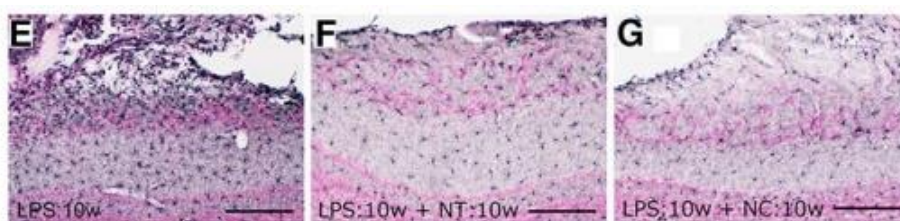


図 9



(2) サイトカイン発現

saline10w, LPS10w, NC10w マウスの投与側もしくは閉鎖側嗅球におけるサイトカイン発現をリアルタイム RT-PCR により調べた。その結果、LPS10w マウスの投与側嗅球において、IL-1 β 、TNF α 、IL-10 の発現が saline 投与マウスに比べてそれぞれ 4.4 倍、5.8 倍、6.0 倍に有意に増加した。NC10w マウスでは IL-1 β 、TNF α の発現は saline10w マウスと同程度で、IL-10 の発現は 3 倍に有意に増加した(図 10)。

図 10

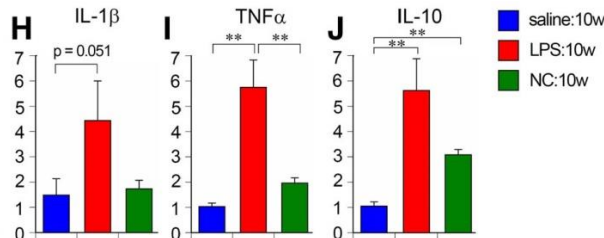
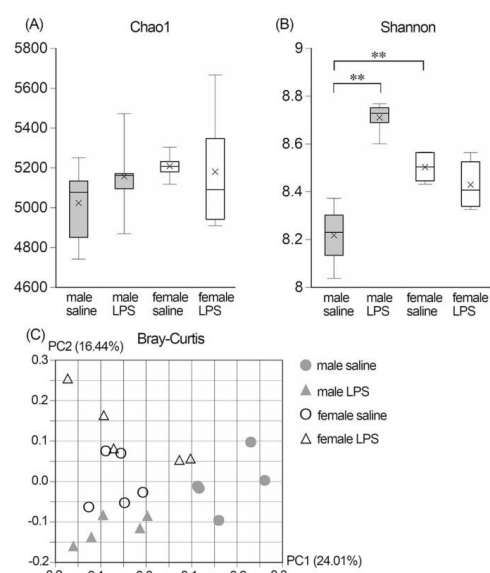


図 11



③腸内細菌叢の変化

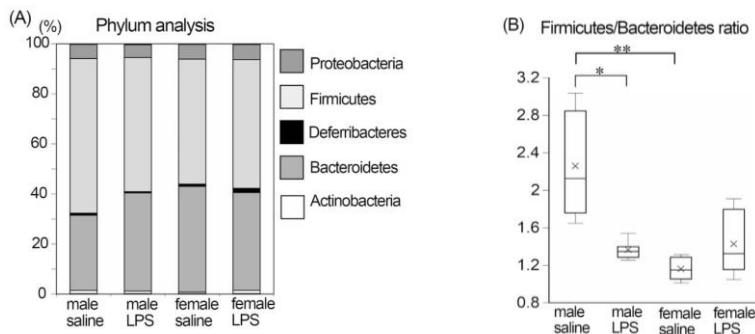
(1) 腸内細菌叢の多様性

両側鼻腔に saline または LPS を 9 週間投与した雌雄マウスの盲腸便を回収し、16S メタゲノム解析を行った。多様性解析の結果、Chao1 インデックスによる α 多様性は、LPS 投与の効果も、雌雄差も見られなかったが、Shannon インデックスによる α 多様性では、LPS9w オスは saline9w オスより有意に高く、saline9w オスは saline9w より有意に低かった。Bray-Curtis による β 多様性では、saline9w オスと LPS9w オスは分離していたが、saline9w メスと LPS9w メスは分布が重なっていた(図 11)。

(2) 門レベルの変化

いずれの群のマウスにおいても、腸内細菌は Firmicutes と Bacteroidetes が 90%以上の大部分を占めた。LPS9w オスは、saline9w オスに比べて Bacteroidetes が有意に増加し、相対的に Firmicutes が有意に減少したが、メスではこのような変化は見られなかった。Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) 比を求めると、LPS9w オスでは saline9w オスに比べて有意に減少した。saline9w オスの F/B 比は saline9w メスに比べて有意に高かった (図 12)。

図 12



(3) 科レベルの変化

0.1%以上存在している 20 個の科の腸内細菌について調べたところ、LPS9w オスの腸内細菌は、saline9w オスに比べて 5 つの科が有意に増加し、2 つの科が有意に減少した。メスでは一つも変化が見られなかった。LPS9w オスで増加したのは、Bacteroidaceae, Paraprevotellaceae, Porphyromonadaceae, Rikenellaceae, Ruminococcaceae で、減少したのは、Erysipelotrichaceae と Lactobacillaceae であった (図 13)。

(4) 属レベルの変化

科レベルの解析同様に、0.1%以上存在している 20 個の属の腸内細菌について調べたところ、LPS9w オスは saline9w オスに比べて 4 つの属が有意に増加し、2 つの属が有意に減少した。メスでは一つも変化が見られなかった。LPS9w オスで増加したのは、Bacteroides, Oscillospira, Parabacteroides, Prevotella で、減少したのは、Allobaculum と Lactobacillus であった (図 14)。

図 13

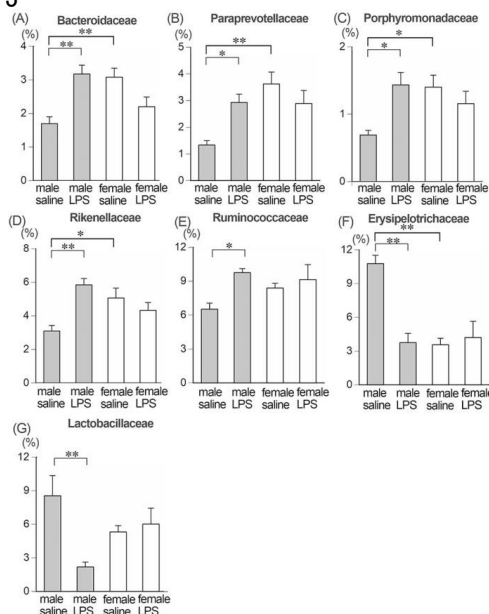
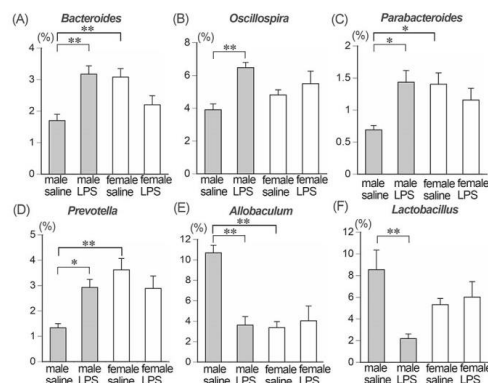


図 14



引用文献

- Hasegawa-Ishii S*, Imamura F*, Nagayama S, Murata M, Shimada A. Differential effects of nasal inflammation and odor deprivation on layer-specific degeneration of the mouse olfactory bulb. *eNeuro*. 2020 Apr 17;7(2):ENEURO.0403-19.2020. doi:10.1523/ENEURO.0403-19.2020.
- Mishima Y, Osaki T, Shimada A, Kamiya S, Hasegawa-Ishii S*. Sex-dependent differences in the gut microbiota following chronic nasal inflammation in adult mice. *Sci Rep*. Feb 25;11(1)4640. 2021. doi: 10.1038/s41598-021-83896-5.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hasegawa-Ishii S, Inaba M, Shimada A.	4. 巻 76
2. 論文標題 Widespread time-dependent changes in tissue cytokine concentrations in brain regions during the acute phase of endotoxemia in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurotoxicology	6. 最初と最後の頁 67-74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuro.2019.10.006	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 Unno K, Sumiyoshi A, Konishi T, Hayashi M, Taguchi K, Muguruma Y, Inoue K, Iguchi K, Nonaka H, Kawashima R, Hasegawa-Ishii S, Shimada A, Nakamura Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Theanine, the main amino acid in tea, prevents stress-induced brain atrophy through modifying early stress responses.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 174-
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu12010174.	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 Morita-Takemura S, Nakahara K, Hasegawa-Ishii S, Isonishi A, Tatsumi K, Okuda H, Tanaka T, Kitabatake M, Ito T, Wanaka A.	4. 巻 16
2. 論文標題 Responses of perivascular macrophages to circulating lipopolysaccharides in the subfornical organ with special reference to endotoxin tolerance.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 39-51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12974-019-1431-6.	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 Hasegawa-Ishii S, Shimada A, Imamura F.	4. 巻 143
2. 論文標題 Neuroplastic changes in the olfactory bulb associated with nasal inflammation in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 978-989
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaci.2018.09.028.	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 該当する

1. 著者名 Mishima Y, Osaki T, Shimada A, Kamiya S, Hasegawa-Ishii S	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 Sex-dependent differences in the gut microbiota following chronic nasal inflammation in adult mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 4640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83896-5.	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 Shimada A and Hasegawa-Ishii S	4. 巻 8
2. 論文標題 Increased cytokine expression in the choroid plexus stroma and epithelium in response to endotoxin-induced systemic inflammation in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicol Rep	6. 最初と最後の頁 520-528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxrep.2021.03.002	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 Unno K, Takagi Y, Konishi T, Suzuki M, Miyake A, Kurotaki K, Hase T, Meguro S, Shimada A, Hasegawa-Ishii S, Pervin M, Taguchi K and Nakamura Y.	4. 巻 21(15)
2. 論文標題 Mutation in Sodium-Glucose Cotransporter 2 Results in Down-Regulation of Amyloid Beta (A4) Precursor-like Protein 1 in Young Age, which may Lead to Poor Memory Retention in Old Age.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 5579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21155579	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 Hasegawa-Ishii S*, Imamura F*, Nagayama S, Murata M, Shimada A.	4. 巻 21(15)
2. 論文標題 Differential effects of nasal inflammation and odor deprivation on layer-specific degeneration of the mouse olfactory bulb.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeuro	6. 最初と最後の頁 0403-0419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0403-19.2020.	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12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Hasegawa-Ishii S, Imamura F, and Shimada A
2. 発表標題 The differential effects of nasal inflammation and odor deprivation on the layer-specific degeneration of the olfactory bulb in mice.
3. 学会等名 26th Annual Scientific Meeting of PsychoNeuroImmunology, (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimada A, Miura A and Hasegawa-Ishii S
2. 発表標題 Acute responses of intracranial macrophages to LPS-induced systemic inflammation in newborn mice.
3. 学会等名 26th Annual Scientific Meeting of PsychoNeuroImmunology, (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hasegawa-Ishii S, Imamura F, Shimada A.
2. 発表標題 Differential effects of nasal inflammation and odor deprivation on layer-specific degeneration of the olfactory bulb.
3. 学会等名 42nd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井 さなえ, 島田 厚良
2. 発表標題 慢性鼻腔炎症に誘導される脳組織の可塑的变化
3. 学会等名 第48回杏林医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murata M, Hasegawa-Ishi S, Watabe K and Shimada A
2. 発表標題 Transcriptional Analysis of Astrocyte-driven Microglia Activation in the Inflammatory Response.
3. 学会等名 42nd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三島 由祐子 大崎 敬子 神谷 茂 石井 さなえ
2. 発表標題 慢性鼻腔炎症マウスにおける腸内細菌叢の変動.
3. 学会等名 第53回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hasegawa-Ishii S, Shimada A, and Imamura F.
2. 発表標題 Nasal inflammatory stage-associated plastic changes in the olfactory bulb neurocircuit.
3. 学会等名 PNIRS 25th Annual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hasegawa-Ishii S
2. 発表標題 Neuroplastic changes in the olfactory bulb after chronic nasal inflammation.
3. 学会等名 8th Annual Meeting of Mind-Body Interface International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hasegawa-Ishii S, Shimada A, and Imamura F.
2. 発表標題 Plastic changes in the olfactory bulb coupled with the inflammatory status of the nasal cavity.
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimada A, Miura A and Hasegawa-Ishii S.
2. 発表標題 Cytokine-mediated cell-cell interaction between choroid plexus epithelium and stroma in response to systemic inflammation
3. 学会等名 PNIRS 2018 25th Annual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田厚良, 三浦晶大, 石井さなえ
2. 発表標題 全身炎症に应答する脈絡叢上皮と間質のサイトカインを介した細胞間相互作用
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sanae Hasegawa-Ishii
2. 発表標題 Changes in the brain morphology and microenvironment caused by nasal inflammation.
3. 学会等名 10th Mind Body Interface Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

教員紹介

<https://www.kyorin-u.ac.jp/univ/faculty/health/education/staff/detail.php?id=hea40310>

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