

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07526

研究課題名(和文) 血液脳関門と血液神経関門の人為的改変を可能とする新規生物学的製剤の創薬

研究課題名(英文) Discovery of new drug target modifying the function of blood-brain barrier and blood-nerve barrier

研究代表者

清水 文崇 (Shimizu, Fumitaka)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90535254

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)：自己免疫性神経疾患患者検体から血液脳関門(BBB)を破綻させる新規自己抗体の同定を試み、glucose-regulated protein (GRP) 78抗体が重要な役割を果たすことが明らかとなった。本研究により、視神経脊髄炎では、長大な脊髄病変をもつ病型でBBB破綻が強くみられ、GRP78抗体が高率に陽性となり、GRP78抗体陽性例で症状がより重症となること、傍腫瘍性小脳変性症を合併したランバート・イートン筋無力症でGRP78抗体が陽性となり、BBB破綻に関与することが明らかとなり、血液脳関門破綻をきたす新規自己抗体としてGRP78抗体の役割が明確となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

傍腫瘍性小脳変性症を合併したランバート・イートン筋無力症の発症機序が明らかとなった。GRP78は癌細胞とBBB構成内皮細胞の細胞表面に多く発現しており、細胞表面に発現するGRP78はNF- κ Bシグナル活性に関与する。さらに、担癌患者では血中にGRP78抗体が検出されることが報告されている。傍腫瘍性小脳変性症を合併したランバート・イートン筋無力症発症の病態機序として、GRP78とP/Q型VGCCは癌細胞表面に発現しており、腫瘍との交差免疫により産生されたGRP78抗体によるBBB破綻が、同じ機序より産生されたP/Q型VGCC抗体の脳内流入を促進し小脳機能障害を惹起する可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Objective: The purpose of this project is to develop the assay for identifying the antigen against IgG from the patients with neuro-inflammatory disorders, which cause the BBB disruption using our human in vitro BBB model. Methods: We identified IgG from patients with the neuro-inflammatory disease, which induced NF- κ B nuclear translocation in human brain microendothelial cell lines (TY10). We developed the novel assay to detect cell-surface antigen against IgG from the neuro-inflammatory disease. Results: IgGs from paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD) with Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) [LEMS-PCD] shows the most ability to give rise to nuclear translocation of NF- κ B p65. We detected glucose-regulated protein (GRP)78 autoantibodies in the IgG of LEMS-PCD. Conclusions: We identified GRP78 autoantibodies from LEMS-PCD patients having biological effects on BBB-endothelial cells.

研究分野：臨床神経学

キーワード：自己免疫性神経疾患 血液脳関門 GRP78抗体 視神経脊髄炎 傍腫瘍性小脳変性症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在の世界中の製薬メーカーの最大の関心の一つは、「世界的に高い罹患率を有し、いまだ対症療法のみしか治療選択肢が無く、根本的な治療法が確立されていない」、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などの中枢神経変性疾患に対する新規生物学的製剤の開発である。海外の研究所や製薬メーカーの主導により、アルツハイマー病でのアミロイド抗体/タウ抗体、パーキンソン病でのシヌクレイン抗体、筋萎縮性側索硬化症での TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) などの核酸医薬を含めた複数の有望な生物学的製剤の開発が進んでいる。しかし、血液中の抗体製剤は 0.1% 程度しか健全な血液脳関門 (blood-brain barrier 略称: BBB) を通過しえない。したがって、難治性中枢神経疾患に対する新規生物学的製剤をいかに効率よく血液脳関門を超えてそのターゲットである中枢神経内へ抗体製剤をデリバリーするかが、今後の中枢神経疾患に対するモノクローナル抗体開発の大きな課題となる。

一方で、NGF や GDNF などの神経栄養因子は末梢神経の軸索伸長を助長する作用を有するが、血液中に投与しても正常な血液神経関門 (blood-nerve barrier: BNB) が末梢神経内への流入を阻止するため、神経再生には十分な量が到達できない。本研究で血液神経関門をコントロールしうる抗体製剤が開発できれば、軸索変性急性期など末梢神経実質に大量の神経栄養因子を必要とする際には効率よく神経栄養因子等末梢神経を修復する物質を流入させることができ、神経再生を可能とする。

「血液脳関門/血液神経関門のバリアー機能を人為的にコントロールすることを可能とする新規抗体製剤の標的分子は何か?」ということを学術的問いとした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、臨床的に BBB/BNB 破綻が発症・増悪の契機となることが明らかな自己免疫性神経疾患患者検体から、BBB/BNB を破綻させる自己抗体の新規標的分子を同定し、今まで新規医薬品として開発された事のない、BBB/BNB を人為的に操作しうる画期的な新規モノクローナル抗体を開発することである。

3. 研究の方法

これまでに我々は世界に先駆けてヒト由来の BBB/BNB を構成する内皮細胞とペリサイトの温度感受性条件的不死化細胞株を複数樹立した (J Cell Physiol 2008, 2010, 2011)。

この細胞を用いて以下の3つの研究を進めた。

(1) 約 300 検体以上の急性期および安定期の視神経脊髄炎、多発性硬化症、自己免疫性脳炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー患者血清から IgG を精製し、BBB/BNB 構成血管内皮細胞に作用させ、ハイコンテンツイメージングシステムを用いて生物学的活性をもたらす IgG を同定する。

患者/コントロール IgG 作用後、NF- κ B p65, STAT-1, STAT-3 などの細胞内シグナルの変化、あるいは ICAM-1 などの細胞接着因子の変化を、免疫染色をベースとしたハイコンテンツイメージングシステム (IN Cell Analyzer 2000) を用いて定量的に解析する。生物学的活性を有すると確認された IgG が BBB/BNB のバリアー機能を破綻させるかを tight junction 関連蛋白である claudin-5 の蛋白量と 10kDa-dextran/130kDa-dextran 透過性に注目し検証する。

(2) 同定された IgG と BBB/BNB 構成血管内皮細胞を用いてプロテオーム解析をし、これらの IgG に対する新規免疫標的分子を同定する。

生細胞表面に発現する新規標的分子を同定するため、我々が樹立した以下の方法を試みる。ディッシュ上で生細胞に患者 IgG を結合させ、クロスリンカーで固定させた後に蛋白を抽出しプロテイン A/G カラムを用いて IgG と結合した抗原を単離する。得られた抗原蛋白を 2 次元電気泳動、質量分析法により同定する。

(3) 患者 IgG から新規標的分子に対する自己抗体を除去し、その生物学的活性が低下するかを検討する。

新規標的分子とコントロール蛋白のタグ (FLAG) 融合蛋白質を合成し、患者 IgG と健常成人 IgG を反応させ免疫複合体を形成させる。次にアガロースレジンに共有結合した Anti-FLAG affinity gel を加え免疫沈降させる。上清を回収することで患者 IgG から標的分子に対する抗体を除去した IgG が採取できる。得られた IgG が生物学的活性を失っているかをハイコンテンツイメージングシステムにより定量的に評価する。

4. 研究成果

2018年度は、多数の神経免疫疾患患者血清から BBB/BNB に生物学的活性を示す IgG を同定するためのハイコンテントイメージングシステムを確立した。このシステムは NF- B, ICAM-1 を免疫染色し, In cell analyzer 2000 を用いて 96 ウェルプレート 1 枚で多検体を同時に, 1 ウェル毎 1000 細胞以上カウントし, NF- B p65 核内移行率と ICAM-1 強陽性細胞率を定量化できる high throughput なシステムである。更に, 生物学的活性を有すると確認された IgG が BBB/BNB のバリアー機能を破綻させるかを検証し, tight junction 関連蛋白である claudin-5 の蛋白量と 10kDa-dextran/130kDa-dextran 透過性が低下することを証明した。更に, 同定された IgG と BBB/BNB 構成血管内皮細胞を用いてプロテオーム解析をし, これらの IgG に対する新規免疫標的分子を同定するアッセイの確立を試みた。ディッシュ上で生細胞に患者 IgG を結合させ, クロスリンカーで固定させた後に蛋白を抽出しプロテイン A/G カラムを用いて IgG と結合した抗原を単離し, 得られた抗原蛋白を 2 次元電気泳動, 質量分析法により同定するアッセイ系確立のための研究を進めた。

2019年度は, 約 300 検体以上の急性期および安定期の視神経脊髄炎, 多発性硬化症, 自己免疫性脳炎, ギラン・バレー症候群, 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー患者血清から IgG を精製し, BBB/BNB 構成血管内皮細胞に作用させ, NF- B/ICAM-1 の免疫染色をベースとしたハイコンテントイメージングシステムを用いて生物学的活性をもたらず IgG の同定を試みた。視神経脊髄炎, 多発性硬化症, ギラン・バレー症候群などの複数の患者 IgG で BBB/BNB 血管内皮を活性化することを明らかとした。特に小脳失調を伴うランバート・イートン筋無力症患者血清由来の IgG が BBB 血管内皮細胞の NF- B 核内移行を促進させ, ICAM-1 の発現を増加させ, 強い生物学的活性があることを明らかとした。

2020年度はハイコンテントイメージングシステムにより同定された BBB 構成内皮細胞に影響を及ぼす患者 IgG が結合する BBB 構成内皮細胞に発現する標的分子の同定を試みた。患者 IgG と BBB/BNB 構成血管内皮細胞を用いてプロテオーム解析をし, これらの IgG に対する新規免疫標的分子を同定した。ディッシュ上で生細胞に患者 IgG を結合させ, クロスリンカーで固定させた後に蛋白を抽出しプロテイン A/G カラムを用いて IgG と結合した抗原を単離し, 得られた抗原蛋白を 2 次元電気泳動, 質量分析法により同定するアッセイ系を確立した。このアッセイにより複数の BBB 破綻に関与する自己抗体の標的分子を同定した。特に視神経脊髄炎, 傍腫瘍性小脳変性症を合併したランバート・イートン筋無力症で Glucose-regulated protein 78 (GRP78)抗体が同定された。更に, 患者 IgG から新規標的分子に対する自己抗体を除去し, その生物学的活性が低下するかを検討する研究を進めるための研究に着手した。具体的には, 新規標的分子とコントロール蛋白のタグ (FLAG) 融合蛋白質を合成し, 患者 IgG と健常成人 IgG を反応させ免疫複合体を形成させ, 次にアガロースレジンに共有結合した Anti-FLAG affinity gel を加え免疫沈降させる。上清を回収することで患者 IgG から標的分子に対する抗体を除去した IgG が採取でき, 得られた IgG が生物学的活性を失っているかをハイコンテントイメージングシステムにより定量的に評価した。

これらの一連の研究により, 視神経脊髄炎では, 長大な脊髄病変をもつ病型で BBB 破綻が強くみられ, GRP78 抗体が高率に陽性となり, GRP78 抗体陽性例で症状がより重症となること, 傍腫瘍性小脳変性症を合併したランバート・イートン筋無力症で GRP78 抗体が陽性となり, BBB 破綻に関与することが明らかとなり, 血液脳関門破綻をきたす新規自己抗体として GRP78 抗体の役割が明確となった。

本研究により傍腫瘍性小脳変性症を合併したランバート・イートン筋無力症の発症機序が明らかとなった。GRP78 (別名 Bip/HSPA5) は, 熱ショック蛋白 70 ファミリーに分類され, 細胞質に局在し分子シャペロンとして機能する。一方で, GRP78 は癌細胞と BBB 構成内皮細胞の細胞表面に多く発現しており, 細胞表面に発現する GRP78 は NF- B シグナル活性に関与することが知られている。さらに, 担癌患者や関節リウマチ患者では血中に GRP78 抗体が検出されることが報告されている。傍腫瘍性小脳変性症を合併したランバート・イートン筋無力症発症の病態機序として, GRP78 と P/Q 型 VGCC は癌細胞表面に発現しており, 腫瘍との交差免疫により産生された GRP78 抗体による BBB 破綻が, 同じ機序より産生された P/Q 型 VGCC 抗体の脳内流入を促進し小脳機能障害を惹起する可能性が考えられた。すなわち, 「P/Q 型 VGCC 抗体に加えて GRP78 抗体があれば, 傍腫瘍性小脳変性症を合併したランバート・イートン筋無力症になるが, 無ければランバート・イートン筋無力症になる」という, 傍腫瘍性小脳変性症を合併したランバート・イートン筋無力症の発症機序が明快に説明できるようになった。更に, GRP78 抗体は他の傍腫瘍性神経症候群の発症にも関与する可能性もあ

るため, 今後の研究の発展が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10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 Shimizu Fumitaka, Takeshita Yukio, Sano Yasuteru, Hamamoto Yuka, Shiraishi Hirokazu, Sato Takuya, Yoshimura Shunsuke, Maeda Toshihiko, Fujikawa Susumu, Nishihara Hideaki, Kitano Hiroko, Tsujino Akira, Motomura Masakatsu, Kanda Takashi	4. 巻 142
2. 論文標題 GRP78 antibodies damage the blood-brain barrier and relate to cerebellar degeneration in Lambert-Eaton myasthenic syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 2253 ~ 2264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awz168	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 Shimizu Fumitaka, Takeshita Yukio, Hamamoto Yuka, Nishihara Hideaki, Sano Yasuteru, Honda Masaya, Sato Ryota, Maeda Toshihiko, Takahashi Toshiyuki, Fujikawa Susumu, Kanda Takashi	4. 巻 6
2. 論文標題 GRP 78 antibodies are associated with clinical phenotype in neuromyelitis optica	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 2079 ~ 2087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.50905	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 Shimizu F, Oishi M, Sawai S, Beppu M, Misawa S, Matsui N, Miyashiro A, Maeda T, Takeshita Y, Nishihara H, Sano Y, Sato R, Kaji R, Kuwabara S, Kanda T.	4. 巻 90
2. 論文標題 Increased IP-10 production by blood-nerve barrier in multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy and multifocal motor neuropathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry	6. 最初と最後の頁 444-450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2018-319270	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 Shimizu F, Nishihara H, Kanda T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Blood-brain barrier dysfunction in immuno-mediated neurological diseases.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunol Med	6. 最初と最後の頁 120-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2018.1531190	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 Shimizu Fumitaka, Kanda Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 GRP78 antibodies are associated with blood-brain barrier breakdown in paraneoplastic cerebellar degeneration in Lambert Eaton myasthenic syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 88 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen3.12575	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 清水 文崇、神田 隆	4. 巻 72
2. 論文標題 総説 ペリサイトと神経系-生理的役割と病理的意義	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 151 ~ 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416201495	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 清水 文崇, 神田 隆 .	4. 巻 70
2. 論文標題 Antibody update 2018- 神経系自己抗体産生のメカニズムとその病的意義 .	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain and Nerve	6. 最初と最後の頁 275 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416201001	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 清水 文崇, 神田 隆	4. 巻 78
2. 論文標題 【免疫性神経疾患update-基礎・臨床研究の最新知見-】自己免疫性神経疾患でのGRP78抗体	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 1951 ~ 1956
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 清水文崇, 古賀道明, 神田 隆.	4. 巻 30
2. 論文標題 ギラン・バレー症候群と血液神経関門の破綻.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Peripheral Nerve	6. 最初と最後の頁 36 ~ 41
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 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 清水 文崇, 神田 隆	4. 巻 274
2. 論文標題 Lambert-Eaton筋無力症とGRP78自己抗体	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1299 ~ 1300
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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 清水文崇
2. 発表標題 自己免疫性神経疾患から血液脳関門/血液神経関門を人為的に操作する新規標的分子の同定とその臨床応用
3. 学会等名 第60回 日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水文崇, 古賀道明, 藤井菜月美, 竹下幸男, 佐野泰照, 前田敏彦, 佐藤亮太, 神田 隆.
2. 発表標題 血液神経関門に注目したギラン・バレー症候群患者の新規バイオマーカーの探索.
3. 学会等名 第30回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水文崇, 竹下幸男, 佐野泰照, 前田敏彦, 藤川 晋, 吉村俊祐, 北之園寛子, 白石 裕一, 辻野 彰, 本村政勝, 神田 隆.
2. 発表標題 小脳性運動失調を合併したLambert-Eaton筋無力症候群患者から血液脳関門破綻に關与するGRP78抗体の同定.
3. 学会等名 第31回神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumitaka Shimizu, Ryo Ogawa, Kanako Hara, Toshiyuki Takahashi, Yukio Takeshita, Tatsuro Misu, Yasuteru Sano, Toshihiko Maeda, Susumu Fujikawa, Ichiro Nakashima, Kazuo Fujihara, Takashi Kanda.
2. 発表標題 Blood-brain barrier-activation in anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disorders.
3. 学会等名 EctriMS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumitaka Shimizu, Ryo Ogawa, Kanako Hara, Toshiyuki Takahashi, Yukio Takeshita, Tatsuro Misu, Yasuteru Sano, Toshihiko Maeda, Susumu Fujikawa, Ichiro Nakashima, Kazuo Fujihara, Takashi Kanda.
2. 発表標題 Blood-brain barrier-activation in anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disorders.
3. 学会等名 Sendai Conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumitaka Shimizu, Yuka Hamamoto, Yukio Takeshita, Yasuteru Sano, Toshihiko Maeda, Susumu Fujikawa, Masaya Honda and Takashi Kanda
2. 発表標題 Blood-brain barrier-activation induced by immunoglobulin G in neuromyelitis optica spectrum disorder.
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水文崇, 竹下幸男, 古賀道明, 佐野泰照, 藤井菜月美, 浜本優佳, 前田敏彦, 藤川 晋, 神田 隆.
2. 発表標題 血液脳関門と血液神経関門を破綻させる自己免疫性神経疾患患者免疫グロブリンGの同定
3. 学会等名 第30回神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水文崇, 古賀道明, 藤井菜月美, 竹下幸男, 佐野泰照, 前田敏彦, 神田 隆.
2. 発表標題 ギラン・バレー症候群患者由来の免疫グロブリン G は血液神経関門を破綻させる.
3. 学会等名 第29回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fumitaka Shimizu, Yukio Takeshita, Yuka Hamamoto, Yasuteru Sano and Takashi Kanda.
2. 発表標題 Identification of antibody-target from patients with central nervous system autoimmune diseases to modify the drug penetration in the blood-brain barrier.
3. 学会等名 lood-Brain Barrier - World Preclinical Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fumitaka Shimizu, Kanako Hara, Yukio Takeshita, Yasuteru Sano, Toshihiko Maeda, Susumu Fujikawa, Masaya Honda, Ryota Sato and Takashi Kanda.
2. 発表標題 Blood-brain barrier-activation induced by immunoglobulin G in multiple sclerosis.
3. 学会等名 EctriMS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水 文崇
2. 発表標題 GRP78抗体とNMO この研究の発展から見えてきたこと
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shimizu F, Ogawa R, Takahashi T, Takeshita Y, Misu T, Sano Y, Maeda T, Nakashima I, Fujihara K, Kanda T
2. 発表標題 Blood-brain barrier-activation in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disorders
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水 文崇, 前田 敏彦, 佐藤 亮太, 大石 真莉子, 竹下 幸男, 松尾 欣也, 佐野 泰照, 古賀 道明, 神田 隆
2. 発表標題 当院で診療したCIDP30例の臨床病型と長期経過
3. 学会等名 第31回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水 文崇, 小川 諒, 原 佳那子, 門野 ちひろ, 高橋 利幸, 竹下 幸男, 三須 建郎, 佐野 泰照, 前田 敏彦, 中島 一郎, 藤原 一男, 神田 隆
2. 発表標題 MOG抗体関連疾患での血液脳関門破綻メカニズムの解明
3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

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