

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：30109

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K14598

研究課題名（和文）CD103+樹状細胞の腫瘍局在促進による抗腫瘍免疫増強

研究課題名（英文）Enhancement of anti-tumor immunity by the promotion of the tumor infiltration of CD103+ dendritic cells

研究代表者

守屋 大樹（Moriya, Taiki）

酪農学園大学・獣医学群・講師

研究者番号：30759759

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）：抗腫瘍CD8+T細胞への抗原提示に重要なCD103+樹状細胞(cDC1)について、腫瘍に留まる細胞に特徴的に発現する分子の検出を試みたが、同定に至らなかった。しかし、cDC1特異的に発現するケモカイン受容体XCR1に対するリガンド、XCL1の発現増強によりcDC1の腫瘍内浸潤増強、抗原提示の場である腫瘍所属リンパ節内でCD8+T細胞の増殖促進を示唆する結果が得られた。上記の成果より、cDC1の腫瘍浸潤増強は腫瘍所属リンパ節内での抗腫瘍CD8+T細胞の誘導促進を介して抗腫瘍免疫応答増強につながる事が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究遂行により、当初目標とした抗腫瘍CD8+T細胞の誘導に重要なcDC1が腫瘍に留まるために利用する分子の同定には至らなかったが、腫瘍内XCL1増加によりcDC1の腫瘍浸潤が増強し、腫瘍所属リンパ節内でのCD8+T細胞の増加につながる可能性が示された。XCL1-XCR1ケモカインシステムはマウス、ヒトのみならず、イヌなどその他の種にも存在することから、医学、獣医学領域でのより効率的な抗腫瘍CD8+T細胞の誘導を介した免疫療法の開発、改善のための重要な知見となると考えている。

研究成果の概要（英文）：CD103+ dendritic cells (cDC1) are important for antigen presentation to anti-tumor CD8+T cells. Initially, we attempted to detect molecules that are specifically expressed on the tumor remaining cDC1 but were unable to identify them. However, when tumor cells that overexpressing XCL1, a ligand for XCR1, a chemokine receptor specifically expressed on cDC1, were inoculated, we found enhancement of cDC1 infiltration in the tumor and CD8+ T cell proliferation in the tumor-draining lymph nodes (tdLNs), the site of antigen presentation. These results suggested that enhancement of cDC1 infiltration into the tumor may lead to enhanced anti-tumor immune response through the promotion of the induction of anti-tumor CD8+T cells in the tdLNs.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：CD103+樹状細胞 腫瘍免疫 KiKGR XCR1 XCL1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腫瘍を直接攻撃可能な抗腫瘍 CD8⁺T 細胞の効率的な誘導は、抗腫瘍免疫を利用した腫瘍の退縮を目指す上で重要である。

抗腫瘍 CD8⁺T 細胞の誘導は、腫瘍浸潤樹状細胞(Dendritic cells: DC)の腫瘍内で死した腫瘍細胞の貪食により開始する。貪食後、DC は成熟、腫瘍所属リンパ節(drainig lymph node: dLN)へ移行し、dLN でナイーブ抗腫瘍 CD8⁺T 細胞へ抗原提示することで成立する。その後、誘導された抗腫瘍 CD8⁺T 細胞は dLN から移出し、抗原特異的に腫瘍を攻撃する。

腫瘍浸潤 DC サブセットの中でも、CD103⁺DC(cDC1)のみが、取り込んだ抗原由来ペプチドを MHC クラス I 分子上に提示して、抗腫瘍免疫に重要な抗腫瘍 CD8⁺T 細胞を誘導できる。

加えて、cDC1 は腫瘍内への抗腫瘍 CD8⁺T 細胞の腫瘍への浸潤に関わることで、また、腫瘍内で抗腫瘍 CD8⁺T 細胞へ再び抗原提示(リプライミング)する可能性があることを示唆する結果が報告されている(Broz et al., 2014; Spranger et al., 2017)。

以上より、腫瘍細胞を貪食した cDC1 の中には dLN に移行するものに加え、腫瘍内に留まり抗腫瘍 CD8⁺T 細胞誘引、リプライミングするものが存在する可能性を考えた。

一方、CD11c⁺を指標に分離した腫瘍組織由来の細胞は、cDC1 が含まれるにも関わらず、共培養した抗腫瘍 CD8⁺T 細胞の増殖を誘導せず、抗腫瘍 CD8⁺T 細胞の細胞傷害活性も維持しないことが報告されている(Engelhardt et al., 2012)。この原因として、腫瘍組織内の抗原提示細胞の大部分は腫瘍随伴マクロファージ等の免疫を負に制御する細胞であり(Broz et al., 2014)、腫瘍組織中での cDC1 の存在比率が低いことが考えられる。

そこで申請者は、前駆細胞から分化誘導した、抗腫瘍 CD8⁺T 細胞活性化能を有する cDC1 を腫瘍組織へ移入することで、腫瘍浸潤 CD8⁺T 細胞へのリプライミング促進を介して抗腫瘍免疫を増強できると考えた。この仮説の証明には腫瘍で腫瘍浸潤 CD8⁺T 細胞を誘引する cDC1 が腫瘍に留まるのに利用する分子を解明する必要がある。

2. 研究の目的

まず、腫瘍に一定期間以上留まる cDC1 が存在するのか明らかにした上で、腫瘍内に留まる cDC1 に特徴的に発現する分子について、ケモカイン、インテグリン関連分子を中心に解析する。そして特徴的に発現する分子を利用し、cDC1 の腫瘍浸潤促進を試みる。そして、抗腫瘍免疫応答への影響を明らかにすることで、腫瘍に留まる cDC1 の増加が抗腫瘍 CD8⁺T 細胞を介した抗腫瘍免疫応答増強に有用かについて明らかにすることを当初の目的としていた。

しかしながら、当初計画していた、腫瘍内に留まる cDC1 に特徴的に発現する分子が抽出できなかったため、cDC1 の腫瘍浸潤促進を試みた時の、腫瘍と dLN 間での cDC1 の細胞動態、dLN 内での CD8⁺T 細胞の誘導への影響を明らかにすることを、新たな目的とした。

3. 研究の方法

1) 腫瘍に留まる cDC1 の検出

まず、腫瘍に留まる cDC1 が存在するのかについて検討した。cDC1 はケモカイン受容体 XCR1 を DC の中で特異的に発現する。XCR1⁺DC のみが紫色光照射で緑(KikGR-Green)から赤(KikGR-Red)に変換する光変換タンパク質 KikGR を発現する XCR1-KikGR マウスの腹部皮内にマウス大腸がん細胞株である MC38 を接種した。5 日目に腫瘍に紫色光照射し、腫瘍に浸潤している XCR1⁺DC を緑から赤に光変換した。変換 24, 48, 72 時間後の腫瘍内の細胞をフローサイトメトリーで解析した。

2) 腫瘍に留まった cDC1 に特異的に発現する分子の検出

すべての細胞が KikGR を発現する KikGR マウスに形成した腫瘍に紫色光を照射し、24 時間後にセルソーターを用いて腫瘍に留まった KikGR-Red 細胞と、24 時間以内に新たに腫瘍に浸潤した KikGR-Green 細胞を分取後、シングルセル解析システムを利用して個々の細胞で遺伝子抽出、逆転写後、シーケンス解析を行った。しかし、腫瘍に留まる cDC1 に特徴的に発現する分子の抽出ができなかった。そこで、cDC1 の腫瘍浸潤促進を試みた時の、腫瘍と dLN 間での cDC1 の細

胞動態、dLN 内での CD8⁺T 細胞の誘導への影響を明らかにすることを、新たな目的とした。

3) 腫瘍に浸潤する cDC1 細胞数増加の試み

cDC1 の発現するケモカイン受容体 XCR1 はケモカイン XCL1 と結合する。このため、XCL1 発現腫瘍を用いて cDC1 の腫瘍浸潤増強を試みた。XCL1 発現腫瘍、もしくは非発現 MC38 をマウス皮内に接種し、5 日目に腫瘍を回収、RNA 抽出、逆転写を行った後、定量 PCR を行い、cDC1 マーカーである XCR1 遺伝子の発現比較解析を実施した。

4) cDC1 の腫瘍浸潤増加が、dLN 内の cDC1 細胞数に与える影響の解析

KikGR マウス腹部皮内に XCL1 発現、もしくは非発現 MC38 を接種し、4 日目に腫瘍に紫色光照射し、腫瘍浸潤細胞を KikGR-Red に変換した。紫色光照射 24 時間後に、dLN である鼠径リンパ節内の細胞をフローサイトメトリーにより解析した。

5) dLN 内での CD8⁺T 細胞の増殖解析

マウスに XCL1 発現、もしくは非発現 MC38 を接種し、5 日目に dLN 内の細胞をフローサイトメトリーにより解析した。二本鎖 DNA に高親和性がある細胞膜透過性の核染色試薬 DRAQ5 を利用し、DRAQ5 に強く染色された DRAQ5^{high} の細胞を DNA 量の多い増殖期の細胞と判断して増殖期の細胞割合を比較解析した。

4. 研究成果

1) 光変換後の解析したすべてのタイミングで、KikGR-Red 細胞が検出された。本結果から少なくとも浸潤してから 72 時間、腫瘍に留まり続ける cDC1 が存在することが考えられた。

2) インテグリン E (CD103 の構成分子、cDC1 のマーカー)、CD11c (樹状細胞マーカー) 遺伝子の発現を指標に、KikGR-Red CD103⁺DC に特徴的に発現する遺伝子の抽出を試みたが、今回行った解析のリード数では抽出ができなかった。

3) XCL1 発現腫瘍は非発現腫瘍と比較して XCR1 の遺伝子発現量が有意に増加していた(図 1)。この結果から、腫瘍内での XCL1 の増加が cDC1 を含む XCR1 発現細胞の浸潤増加につながることを示唆された。

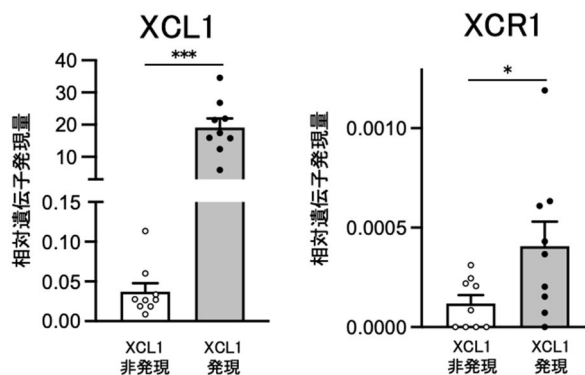


図1 マウスに形成した腫瘍塊でのXCL1およびXCR1遺伝子発現

4) リンパ節内の DC は、MHC class II (抗原提示に関わる分子) と CD11c の発現から、MHC class II^{high}CD11c^{int} のリンパ節外から移行してきた migratory DC と、MHC class II^{int}CD11c^{high} のリンパ常在性の LN-resident DC に分けられる。腫瘍由来の KikGR-Red DC は migratory DC の分画で検出された。Migratory DC 中の cDC1 について解析したところ、XCL1 発現腫瘍接種マウスは非発現腫瘍接種マウスと比較して、腫瘍由来の KikGR-Red DC の細胞数に有意な変化は見られなかった。

一方、LN-resident DC のうち、XCR1⁺DC 細胞数は、XCL1 発現腫瘍接種マウスで有意に増加していた(図 2)。この結果から、XCL1-XCR1 ケモカインシステムによる cDC1 の腫瘍浸潤増加が、抗原提示の場であるリンパ節への移行促進にはつながらないものの、何らかの機構を介して LN-resident cDC1 を増加させ、CD8⁺T 細胞の活性化を促進することが示唆された。

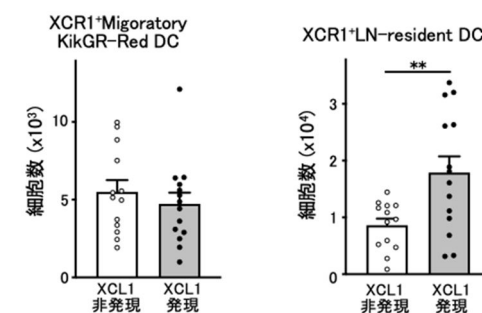


図2 腫瘍からdLNに移行したcDC1(左)およびリンパ節常在cDC1(右)細胞数

5) 抗腫瘍 CD8⁺T 細胞が含まれると考えられる、MHC class II⁺CD8⁺細胞集団での DRAQ5 の蛍光強度解析を行ったところ、XCL1 発現腫瘍接種マウスで有意に DRAQ5^{high} の増殖期の細胞と考えられる細胞割合が増加していた(図3)

本研究では腫瘍内での XCL1 増加により XCR1⁺細胞の増加、および dLN での CD8⁺T 細胞の増殖促進が想定される結果が得られ、XCL1 を利用することで XCR1⁺DC の腫瘍浸潤増加、並びに dLN 内での抗腫瘍 CD8⁺T 細胞の誘導促進につながる可能性が考えられた。当初想定していた腫瘍にとどまる cDC1 に特徴的に発現する分子の同定や、XCL1 発現腫瘍接種マウスの腫瘍内でのリプログラミングの変化の有無、dLN 内での CD8⁺T 細胞の増殖促進につながる詳細なメカニズムの解明には至らなかったが、cDC1 の腫瘍浸潤促進が抗腫瘍免疫応答増強における一つのポイントとなりうることを示すことができた。

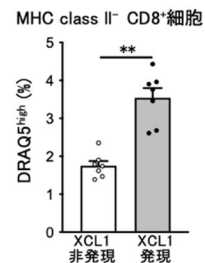


図3 dLN内のCD8⁺細胞でのDRAQ5^{high}の割合

参考文献

- Broz, M.L., Binnewies, M., Boldajipour, B., Nelson, A.E., Pollack, J.L., Erle, D.J., Barczak, A., Rosenblum, M.D., Daud, A., Barber, D.L., Amigorena, S., Van 't Veer, L.J., Sperling, A.I., Wolf, D.M., Krummel, M.F., 2014. Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for T cell immunity. *Cancer Cell* 26, 638-52. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.09.007>
- Engelhardt, J.J., Boldajipour, B., Beemiller, P., Pandurangi, P., Sorensen, C., Werb, Z., Egeblad, M., Krummel, M.F., 2012. Marginating Dendritic Cells of the Tumor Microenvironment Cross-Present Tumor Antigens and Stably Engage Tumor-Specific T Cells. *Cancer Cell* 21, 402-417. <https://doi.org/10.1016/J.CCR.2012.01.008>
- Spranger, S., Dai, D., Horton, B., Gajewski, T.F., 2017. Tumor-Residing Batf3 Dendritic Cells Are Required for Effector T Cell Trafficking and Adoptive T Cell Therapy. *Cancer Cell* 31, 711-723.e4. <https://doi.org/10.1016/J.CCELL.2017.04.003>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Moriya Taiki, Hashimoto Mayuko, Matsushita Hina, Masuyama Shion, Yoshida Rina, Okada Ryuhei, Furusawa Aki, Fujimura Daiki, Wakiyama Hiroaki, Kato Takuya, Choyke Peter L., Kusumoto Yutaka, Chtanova Tatyana, Kobayashi Hisataka, Tomura Michio	4. 巻 71
2. 論文標題 Near-infrared photoimmunotherapy induced tumor cell death enhances tumor dendritic cell migration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 3099 ~ 3106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-022-03216-2	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 Ikebuchi Ryoyo, Moriya Taiki, Ueda Mizuki, Yasuda Ippei, Kusumoto Yutaka, Chtanova Tatyana, Tomura Michio	4. 巻 207
2. 論文標題 Cutting Edge: Recruitment, Retention, and Migration Underpin Functional Phenotypic Heterogeneity of Regulatory T Cells in Tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 771 ~ 776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2001083	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 該当する
1. 著者名 Moriya Taiki, Kitagawa Kurumi, Hayakawa Yuuki, Hemmi Hiroaki, Kaisho Tsuneyasu, Ueha Satoshi, Ikebuchi Ryoyo, Yasuda Ippei, Nakanishi Yasutaka, Honda Tetsuya, Matsushima Koji, Kabashima Kenji, Ueda Mizuki, Kusumoto Yutaka, Chtanova Tatyana, Tomura Michio	4. 巻 24
2. 論文標題 Immunogenic tumor cell death promotes dendritic cell migration and inhibits tumor growth via enhanced T cell immunity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 102424 ~ 102424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102424	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 該当する
1. 著者名 Tomura Michio, Ikebuchi Ryoyo, Moriya Taiki, Kusumoto Yutaka	4. 巻 355
2. 論文標題 Tracking the fate and migration of cells in live animals with cell-cycle indicators and photoconvertible proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Methods	6. 最初と最後の頁 109127 ~ 109127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneumeth.2021.109127	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 Ikebuchi Ryoyo, Fujimoto Maika, Moriya Taiki, Kusumoto Yutaka, Kobayashi Ken, Tomura Michio	4. 巻 140
2. 論文標題 T cells are the main population in mouse breast milk and express similar profiles of tight junction proteins as those in mammary alveolar epithelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 103137 ~ 103137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2020.103137	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 Yasuda Ippei, Shima Tomoko, Moriya Taiki, Ikebuchi Ryoyo, Kusumoto Yutaka, Ushijima Akemi, Nakashima Akitoshi, Tomura Michio, Saito Shigeru	4. 巻 11
2. 論文標題 Dynamic Changes in the Phenotype of Dendritic Cells in the Uterus and Uterine Draining Lymph Nodes After Coitus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 557720 ~ 557720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.557720	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 Nishide Shunji, Uchida Junji, Matsunaga Shinji, Tokudome Kentaro, Yamaguchi Takehiro, Kabei Kazuya, Moriya Taiki, Miura Katsuyuki, Nakatani Tatsuya, Tomita Shuhei	4. 巻 143
2. 論文標題 Prolyl-hydroxylase inhibitors reconstitute tumor blood vessels in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 122 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.02.010	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 Ikebuchi Ryoyo, Fujimoto Maika, Nakanishi Yasutaka, Okuyama Hiromi, Moriya Taiki, Kusumoto Yutaka, Tomura Michio	4. 巻 10
2. 論文標題 Functional Phenotypic Diversity of Regulatory T Cells Remaining in Inflamed Skin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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) 10.3389/fimmu.2019.01098	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 Kayano Tomohiko, Sasaki Yuto, Kitamura Naoki, Harayama Nobuya, Moriya Taiki, Dayanithi Govindan, Verkhatsky Alexei, Shibuya Izumi	4. 巻 79
2. 論文標題 Persistent Na ⁺ influx drives L-type channel resting Ca ²⁺ entry in rat melanotrophs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Calcium	6. 最初と最後の頁 11~19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceca.2019.02.001	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

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Taiki Moriya, Yutaka Kusumoto, Michio Tomura
2. 発表標題 ATP-P2X7 receptor and HMGB1-TLR4 signaling pathways are involved in DT-induced enhancement of Ti-DC migration
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 守屋大樹、池淵良洋、植田都月、安田一平、西居亜希子、楠本豊、戸村道夫
2. 発表標題 腫瘍細胞死誘導時の抗腫瘍免疫増強に DAMPs分子を介した腫瘍浸潤樹状細胞の 所属リンパ節への移行促進が関与する
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川口綾子、青柳達也、高橋健太郎、守屋大樹、西居亜希子、松浦菜央、 廣田えみ、山本奈穂、楠本豊、戸村道夫
2. 発表標題 腫瘍から所属リンパ節への樹状細胞の移行、所属リンパ節内でのリンパ節常在性樹状細胞 の入れ替わりおよび増殖が CD4 ⁺ 細胞除去により増強される
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田尚子、楠本 豊、小川大将、有村綾菜、重春 舞、山元純哉、西村実紗、西居亜希子、守屋大樹、戸村道夫
2. 発表標題 舌下面への抗原投与による舌下粘膜における樹状細胞クラスターの形成誘導
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西居亜希子、藤上優也、小林宏子、向井裕真、守屋大樹、楠本 豊、戸村道夫
2. 発表標題 骨髄機能維持におけるパイエル板由来 B 細胞の重要性
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井慎仁、安田一平、田村嘉一郎、弓崎 剛、西居 亜希子、守屋大樹、楠本 豊、戸村 道夫
2. 発表標題 着床前子宮における樹状細胞の局在変化
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiki Moriya, Akiko Nishii, Yutaka Kusomoto, Michio Tomura
2. 発表標題 CD103+ DC movement from tumor, CD8+ LNDC replacement and proliferation in tumor dLN were enhanced by CD4+ cells depletion.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ippei Yasuda, Taiki Moriya, Ryoyo Ikebuchi, Yutaka Kusumoto, Shigeru Saito, Michio Tomura
2. 発表標題 Both sperm and seminal plasma contribute to induce tolerogenic condition by immature uterine DC accumulation before implantation
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiki Moriya, Ryoyo Ikebuchi, Yutaka Kusumoto, Mizuki Ueda Michio Tomura
2. 発表標題 Immunogenic tumor cell death accelerates tumor infiltrating Dendritic Cell maturation and migration, increase in tumor antigen-specific T cells, and leads to tumor regression
3. 学会等名 15th International Symposium on Dendritic Cells (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 守屋 大樹、早川 侑希、池淵 良洋、植田 都月、安田 一平、楠本 豊、戸村 道夫
2. 発表標題 腫瘍細胞死誘導時の腫瘍浸潤樹状細胞のリンパ節移行促進におけるDAMPs分子の関与
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 MORIYA Taiki, UEDA Mizuki, YASUDA Ippei, IKEBUCHI Ryoyo, KUSUMOTO Yutaka, TOMURA Michio
2. 発表標題 Immunogenic tumor cell death accelerates tumor infiltrating dendritic cell migration and leads to tumor regression
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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