

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07676

研究課題名(和文) 癌はなぜ早い時期からリンパ組織へ転移するのか。

研究課題名(英文) Why cancer cells metastasize to lymphatics from the early stage ?

研究代表者

山内 明 (Yamauchi, Akira)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：80372431

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)：癌転移の早期に起こるリンパ向性転移は予後と密接に関わっているが癌細胞がリンパ管へ侵入する機序は未だ不明である。一方、S100タンパク質は、炎症巣での産生が知られているが、近年は癌転移にも関わることが指摘されている。本研究ではリンパ向性転移の機序解明のため、独自の方法にて癌細胞とリンパ内皮細胞の相互作用の解析を行った。細胞動態解析によりS100A8刺激後リンパ内皮細胞は隣癌細胞の遊走を亢進した。その時の遺伝子発現について網羅的解析により種々のDNA結合タンパク質や転写因子が関与することが明らかとなった。また上皮間葉転換、癌関連線維芽細胞、内皮細胞のケモカイン発現などが関与する知見も得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から得られる成果は、癌転移の機序解明に貢献すると共に、新規治療ターゲットおよび新規バイオマーカーとして将来の癌診療に応用できることが期待される。リンパ向性転移を抑制できれば転移克服に大きく近づき、生命予後を大幅に改善できることが予想される。

研究成果の概要(英文)：Lymphotropic metastasis of cancer closely relates to the prognosis, however, little is known about the mechanism how cancer cells invade into lymphatics. S100 proteins are known to be produced in inflammatory tissues and has been pointed out to be related to cancer metastasis. In this study, we analyzed the interaction of cancer cells and lymphatic endothelial cells using our own technology to clarify the mechanism. The cell dynamics assay showed that S100A8-stimulated human lymphatic endothelial cells enhanced the migration of human pancreatic cancer cells. The DNA microarray using the samples from S100A8-stimulated human lymphatic endothelial cells showed that various DNA-binding proteins and transcriptional factors were up- or down-regulated. Also EMT, CAF, chemokine productions were shown to be correlated to the cancer metastasis.

研究分野：生化学

キーワード：癌転移 リンパ内皮細胞 S100 protein 走化性 細胞動態 マイクロアレイ

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍が転移する際、リンパ節転移は最も早期に起こる現象であり、ステージ分類や治療方針、予後と密接に関わっている。癌の微小環境で起こる様々な現象のうち、癌細胞がリンパ管へ侵入する機序についてはまだ不明な点が多い。リンパ起始部は盲端であり一層の内皮細胞からなり、これまで種々の細胞とリンパ内皮細胞間の相互作用が注目されてきた(図1)。我々はこれまでに癌細胞の細胞動態の解析の研究から、その評価系の確立と遊走制御因子の探索方法を確立した(図2, BMC Cancer 17(1):234, 2017)。この方法を応用して癌細胞とリンパ内皮細胞の相互作用の解析ができるのではないかと考えて本研究の着想に至った。一方、S100 タンパク質は、炎症巣や白血球で産生され分泌される一連のタンパク質でこれまで 25 種が知られており、癌微小環境においても細胞内あるいはパラクライン、オートクライン的に働き、癌細胞の増殖、遊走、転写制御などに働くことが報告されていた。我々はこれまで研究分担者を中心に S100 タンパク質とその受容体の機能の解析を行ってきた(Canc Res 73:172-183, 2013, J Invest Dermatol 136:2240-2250, 2016, Clin Exp Metastasis 33:609-627, 2016)。しかし S100 タンパク質が癌細胞のリンパ向性転移に直接関与するかどうかについては未解明であった。

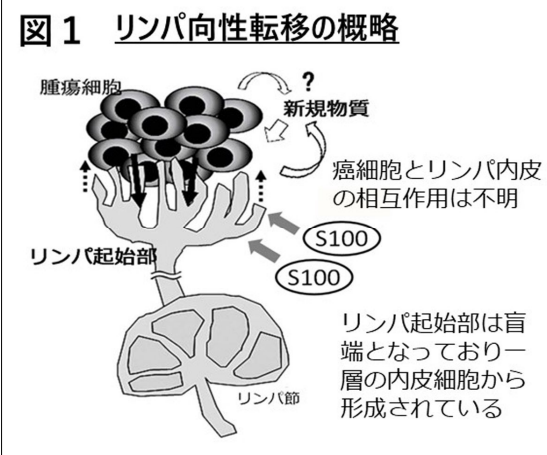
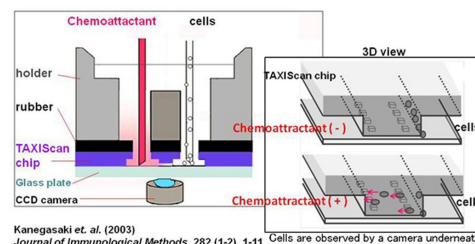
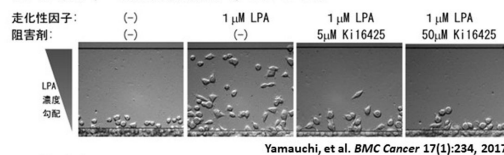


図2 TAXIScan法の概略

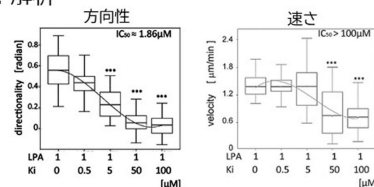
A. 細胞動態をリアルタイムで可視化



B. 遊走中の膀胱癌細胞 (BxPC-3)



C. 解析



2. 研究の目的

本研究の目的は、癌細胞がリンパ向性転移する際に作用する分子を探索・同定することにより癌細胞のリンパ管起始部に侵入する機序を解明することである。

3. 研究の方法

- 3-1. S100A8 刺激後リンパ内皮細胞が膀胱癌細胞の走化性へ及ぼす影響 (TAXIScan 法)
ヒト膀胱癌細胞 BxPC-3 のヒトリンパ内皮細胞 (以下、HDLEC と記載) への遊走評価系の確立と S100A8 がリンパ内皮細胞へ及ぼす影響を解析した。HDLEC を種々の濃度の S100A8 にて刺激後、走化性惹起のリガンドとして細胞懸濁液を投入し、BxPC-3 細胞の走化性をリアルタイム細胞動態解析装置 EZ-TAXIScan (ECI, Inc.) により分析した。
- 3-2. リンパ向性転移因子の解析 (マイクロアレイ)
HDLEC から産生されると考えられている走化性惹起因子を探索することを目的に、HDLEC を S100A8 刺激あり/なしの 2 群に分け、遺伝子発現について網羅的解析 (Affymetrix GeneChip, Clarius S Human Array) を行い、S100A8 刺激後に変動する分子の情報を得た。
- 3-3. 各種癌細胞の走化性における S100 タンパクの影響の評価を行った。

4. 研究成果

- 4-1. 種々の濃度の S100A8 にて刺激した HDLEC をリガンド側に投入すると、S100A8 刺激ありの場合 BxPC-3 の走化性の亢進が見られた。(図3) 詳細な分析によると、細胞遊走の方向性と速さが共に亢進しており、S100A8 刺激により HDLEC の反応により何らかの走化性促進因子が出されていることが考えられた。S100A8 の受容体として、従来の TLR4, RAGE に加え、我々のグループ (分担研究者) で MCAM, ALCAM, EMMPRIN, NPTN を見出しており、HDLEC にもこれらの受容体が発現しており S100A8 刺激以下の反応により、走化性制御因子の発現に至っていることが示唆された。(未発表)

図3 S100刺激後リンパ内皮と肺癌細胞BxPC-3

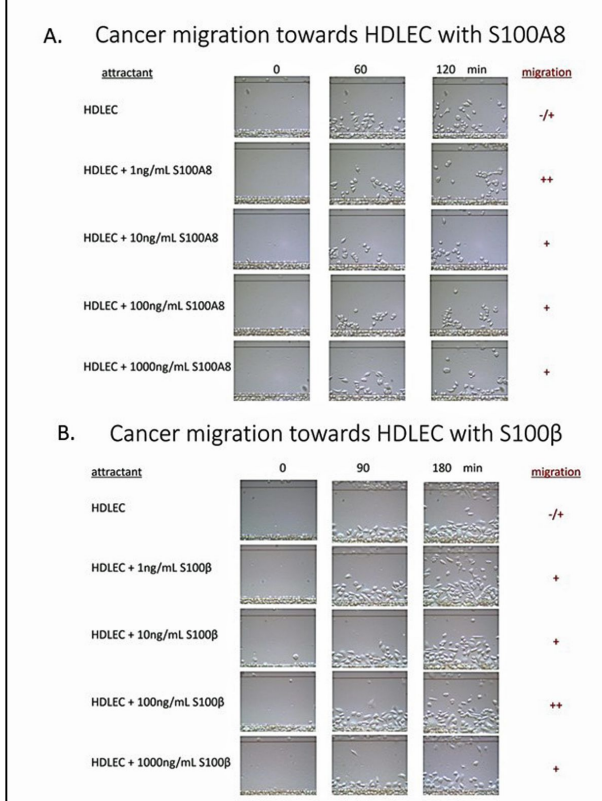


表1. 発現上昇した遺伝子

遺伝子名	fold induction	log
RBM26	4.04	2.0126
CLSTN3	3.54	1.8233
UTY	3.33	1.7338
HVCN1	3.29	1.7189
REEP1	3.05	1.6102
MSI2	2.92	1.5461
GTF2IRD2B	2.86	1.5165
RMDN2	2.71	1.4388
TCEA3	2.69	1.4282
MAPK11	2.64	1.4004

表2. 発現低下した遺伝子

遺伝子名	fold induction	log
CCBE1	0.38	-1.3777
TGM4	0.38	-1.3997
GALNT14	0.38	-1.4071
PTPN13	0.38	-1.4085
SNTN	0.37	-1.417
SMOC2	0.36	-1.4684
OR52N2	0.36	-1.4798
S100A9	0.33	-1.5993
ZNF540	0.29	-1.7706
MEIS3	0.22	-2.1659

4-2. 上記の結果を踏まえ、S100A8 タンパク質刺激後 HDLEC の遺伝子発現を網羅的に解析することで、刺激あり・なしの違いにより発現が増加する遺伝子および減少する遺伝子を見出した(表 1、表 2)。何らかの分泌性の因子を探索したが、予想に反してその多くは DNA 結合タンパク質や転写因子であった。これらの遺伝子発現調節因子によって走化性制御因子が制御されている可能性が考えられた。また、S100A8 刺激によって S100A9 遺伝子発現が約 1/3 程度まで減少していた(表 2)。S100A8 と S100A9 はヘテロダイマーを形成することからネガティブフィードバック機構の存在が示唆させるが、詳細は不明である。また S100A1-like protein とされる SNTN の発現も減少していることは、上記ネガティブフィードバック機構と関連がある可能性が考えられた。(未発表)

4-3. 癌の転移・浸潤と S100 タンパク質の相互作用を多面的に解析した。

- i. 癌関連線維芽細胞 CAF は悪性化に寄与することが知られているが、肺癌細胞では産生された S100A11 が CAF に働きかけ、S100 受容体の一つ RAGE を介してシグナル因子 TPL2 を活性化し、酵素 COX-2 を発現させ、その結果産生された PGE2 が癌細胞の走化性と浸潤を促進している知見を得た(Oncol Res 27(8):945-956, 2019)。
- ii. 癌転移・浸潤では上皮間葉転換 EMT が重要であるが、肺癌細胞では S100A8/A9 およびその受容体 NPTN さらにシグナル因子 SPDEF の軸が働いて EMT に作用するキー分子 SLC22A18AS が発現して肺癌細胞の走化性が亢進している知見を得た(Biochem Biophys Rep 22:100768, 2020)。
- iii. 血管内皮細胞 (EA.hy926 および EOMA) ではケモカイン MCP-1 が発現しており、活性酸素産生酵素 NOX4 は MCP-1 産生亢進に働いている知見を得た(J Biol Chem 295(33):11877-11890, 2020)。リンパ内皮においても同様の機構が存在する可能性が考えられた。

5. 結語

今回の研究ではヒト肺癌細胞とヒトリンパ内皮細胞の相互作用を解析した。S100A8 刺激後のリンパ内皮細胞は肺癌細胞を引き寄せさせる現象がみられた。S100A8 刺激後のリンパ内皮細胞の遺伝子変化を解析して相互作用因子を探索したところ、細胞内で働く転写因子の著しい増減が見られた。これらより、S100A8 の刺激によってヒトリンパ内皮細胞の種々の機能が制御され、複数の因子により肺癌細胞の走化性を促進しているものと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Sasaki Kyo, Nishina Sohji, Yamauchi Akira, Fukuda Kotaro, Hara Yuichi, Yamamura Masahiro, Egashira Kensuke, Hino Keisuke	4. 巻 11
2. 論文標題 Nanoparticle-Mediated Delivery of 2-Deoxy-D-Glucose Induces Antitumor Immunity and Cytotoxicity in Liver Tumors in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 739 ~ 762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2020.10.010	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 Okamoto Shuichiro, Miyano Kei, Kajikawa Mizuho, Yamauchi Akira, Kuribayashi Futoshi	4. 巻 84
2. 論文標題 The rRNA synthesis inhibitor CX-5461 may induce autophagy that inhibits anticancer drug-induced cell damage to leukemia cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2319 ~ 2326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1801378	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 Miyano Kei, Okamoto Shuichiro, Yamauchi Akira, Kajikawa Mizuho, Kiyohara Takuya, Taura Masahiko, Kawai Chikage, Kuribayashi Futoshi	4. 巻 54
2. 論文標題 Constitutive activity of NADPH oxidase 1 (Nox1) that promotes its own activity suppresses the colon epithelial cell migration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 640 ~ 648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2020.1823383	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 KUBOTA HISAKO, HIRAI TOSHIHIRO, YAMAUCHI AKIRA, OGO AYAKO, MATSUMOTO HIDEO, UENO TOMIO	4. 巻 40
2. 論文標題 Inhibitory Effect of Eicosapentaenoic Acid on the Migration of the Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cell Line TE-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5043 ~ 5048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14507	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 Miyano Kei, Okamoto Shuichiro, Yamauchi Akira, Kawai Chikage, Kajikawa Mizuho, Kiyohara Takuya, Tamura Minoru, Taura Masahiko, Kuribayashi Futoshi	4. 巻 295
2. 論文標題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 11877 ~ 11890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.014723	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 Bajkowska Karolina, Sumardika I. Wayan, Tomonobu Nahoko, Chen Youyi, Yamamoto Ken-ichi, Kinoshita Rie, Murata Hitoshi, Gede Yoni Komalasari Ni Luh, Jiang Fan, Yamauchi Akira, Winarsa Ruma I. Made, Kasano-Camones Carlos Ichiro, Inoue Yusuke, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 22
2. 論文標題 Neuroplastin -mediated upregulation of solute carrier family 22 member 18 antisense (SLC22A18AS) plays a crucial role in the epithelial-mesenchymal transition, leading to lung cancer cells' enhanced motility	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100768 ~ 100768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100768	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 Mitsui Y, Tomonobu N, Watanabe M, Kinoshita R, Sumardika IW, Youyi C, Murata H, Yamamoto KI, Sadahira T, Rodrigo AGH, Takamatsu H, Araki K, Yamauchi A, Yamamura M, Fujiwara H, Inoue Y, Futami J, Saito K, Iioka H, Kondo E, Nishibori M, Toyooka S, Yamamoto Y, Nasu Y, Sakaguchi M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Upregulation of Mobility in Pancreatic Cancer Cells by Secreted S100A11 Through Activation of Surrounding Fibroblasts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Res.	6. 最初と最後の頁 945-956
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3727/096504019X15555408784978	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 Kinoshita R, Sato H, Yamauchi A, Takahashi Y, Inoue Y, Sumardika IW, Chen Y, Tomonobu N, Araki K, Shien K, Tomida S, Torigoe H, Namba K, Kurihara E, Ogoshi Y, Murata H, Yamamoto KI, Futami J, Putranto EW, Ruma IMW, Yamamoto H, Soh J, Hibino T, Nishibori M, Kondo E, Toyooka S, Sakaguchi M.	4. 巻 145
2. 論文標題 Newly developed anti-S100A8/A9 monoclonal antibody efficiently prevents lung tropic cancer metastasis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cancer.	6. 最初と最後の頁 569-575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.31982	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 Tomonobu N, Kinoshita R, Sumardika IW, Chen Y, Inoue Y, Yamauchi A, Yamamoto KI, Murata H, Sakaguchi M.	4. 巻 18
2. 論文標題 Convenient methodology for extraction and subsequent selective propagation of mouse melanocytes in culture from adult mouse skin tissue.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 100619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.100619	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 Chen Y, Sumardika IW, Tomonobu N, Kinoshita R, Inoue Y, Iioka H, Mitsui Y, Saito K, Ruma IMW, Sato H, Yamauchi A, Murata H, Yamamoto KI, Tomida S, Shien K, Yamamoto H, Soh J, Futami J, Kubo M, Putranto EW, Murakami T, Liu M, Hibino T, Nishibori M, Kondo E, Toyooka S, Sakaguchi M.	4. 巻 21
2. 論文標題 Critical role of the MCAM-ETV4 axis triggered by extracellular S100A8/A9 in breast cancer aggressiveness.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neoplasia	6. 最初と最後の頁 627-640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neo.2019.04.006	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 Chen Y, Sumardika IW, Tomonobu N, Winarsa Ruma IM, Kinoshita R, Kondo E, Inoue Y, Sato H, Yamauchi A, Murata H, Yamamoto KI, Tomida S, Shien K, Yamamoto H, Soh J, Liu M, Futami J, Sasai K, Katayama H, Kubo M, Putranto EW, Hibino T, Sun B, Nishibori M, Toyooka S, Sakaguchi M.	4. 巻 452
2. 論文標題 Melanoma cell adhesion molecule is the driving force behind the dissemination of melanoma upon S100A8/A9 binding in the original skin lesion.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Lett	6. 最初と最後の頁 178-190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2019.03.023	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 Miyano Kei, Okamoto Shuichiro, Yamauchi Akira, Kawai Chikage, Kajikawa Mizuho, Kiyohara Takuya, Itsumi Momoe, Taura Masahiko, Kuribayashi Futoshi	4. 巻 55
2. 論文標題 The downregulation of NADPH oxidase Nox4 during hypoxia in hemangioendothelioma cells: a possible role of p22^{phox} on Nox4 protein stability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 996 ~ 1004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2021.2009116	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 Okamoto Shuichiro, Miyano Kei, Kitakaze Keisuke, Kato Hitomi, Yamauchi Akira, Kajikawa Mizuho, Itsumi Momoe, Kawai Chikage, Kuribayashi Futoshi	4. 巻 587
2. 論文標題 Coculture in?vitro with endothelial cells induces cytarabine resistance of acute myeloid leukemia cells in a VEGF-A/VEGFR-2 signaling?independent manner	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 78 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.11.090	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 -

[学会発表] 計9件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Akira Yamauchi, Masahiro Yamamura, Naoki Katase, Nahoko Tomonobu, Rie Kinoshita, Masakiyo Sakaguchi, and Shuichiro Okamoto
2. 発表標題 NOX4 on lymphatic endothelial cells (LEC) plays an important role on the migration of pancreatic cancer cells.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮野 佳、岡本 秀一郎、山内 明、梶川 瑞穂、川井 千景、栗林 太
2. 発表標題 Nox1は、消化管粘膜損傷の回復に必須の上皮細胞遊走を調節する
3. 学会等名 第31回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamamura M, Yamauchi A, Katase N, Yamaguchi Y.
2. 発表標題 Comparing effects of small molecular weight compounds on proliferation and chemotaxis of pancreatic cancer cells
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamauchi A, Kajiyama S.
2. 発表標題 ヒト末梢血由来制御性T細胞の走化性はLEMによって抑制される
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 Kinoshita R, Tomonobu N, Yamauchi A, Shien K, Tomida S, Murata H, Futami J, Kondo E, Toyooka S, Sakaguchi M.
2. 発表標題 Novel therapeutic approach based on S100A8/A9-mediated organ tropic cancer metastasis.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomonobu N, Kinoshita R, Kondo E, Yamauchi A, Futami J, Toyooka S, Sakaguchi M.
2. 発表標題 Melanoma cell adhesion molecule (MCAM) induces dissemination of melanoma upon S100A8/S9 binding.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮野 佳、岡本 秀一郎、山内 明、梶川 瑞穂、川井 千景、栗林 太
2. 発表標題 活性酸素生成酵素Nox4は創傷治癒に必要な内皮細胞遊走を促進する
3. 学会等名 第32回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuma Gohara, Yosuke Mitsui, Nahoko Tomonobu, Rie Kinoshita, Akira Yamauchi, Masahiro Yamamura, Eisaku Kondo, Shinichi Toyooka, Yasutomo Nasu, Masakiyo Sakaguchi
2. 発表標題 Extracellular S100A11 upregulates mobility of pancreatic cancer cells through activation of surrounding fibroblasts.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kyo Sasaki, Sohiji Nishina, Akira Yamauchi, Yuichi Hara, Kotaro Fukuda, Keisuke Hino
2. 発表標題 Antitumor effects of 2-deoxy-D-glucose encapsulated PLGA nanoparticles against hepatocellular carcinoma in terms of tumor immunity
3. 学会等名 AASLD2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

川崎医科大学 生化学教室 https://m.kawasaki-m.ac.jp/classroom/course.php?id=203

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
研究分担者	岡本 秀一郎 (Okamoto Shuichiro) (10529035)	川崎医科大学・医学部・講師 (35303)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	山村 真弘 (Yamamura Masahiro) (70299204)	川崎医科大学・医学部・講師 (35303)	
研究分担者	片瀬 直樹 (Katase Naoki) (30566071)	長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・助教 (17301)	
研究分担者	阪口 政清 (Sakaguchi Masakiyo) (70379840)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	
研究分担者	栗林 太 (Kuribayashi Futoshi) (60251443)	川崎医科大学・医学部・教授 (35303)	

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			
英国	University of Oxford			