

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08299

研究課題名(和文)細胞工学並びにオミックス解析を用いたTNF受容体周期性症候群の診療基盤構築

研究課題名(英文)Elucidation of molecular mechanism of TNF receptor-associated periodic syndrome by cell technology and multi-omics analysis

研究代表者

西小森 隆太(Nishikomori, Ryuta)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：70359800

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)：TRAPSは弛張熱、漿膜炎を特徴とする自己炎症性疾患で、炎症機序、診断バイオマーカーが未同定である。本研究はTRAPSの患者検体、疾患特異的iPS細胞に対してオミックス解析を行うことにより、TRAPS炎症病態の解析を目指した。2名のTRAPS患者よりiPS細胞を作成後、iPS細胞からマクロファージ分化系を構築した。さらにiPS細胞にcMYC, BMI1, MDM2を強制発現、マクロファージ細胞株iPS-MLを作成、同細胞からマクロファージへの分化系を構築、病態解析を行った。また2名のTRAPS様不明熱患者を解析、NRAS変異体細胞モザイクによるJMML様患者、IL-6産生小脳腫瘍を診断した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TRAPSは病態の分子機序が不明であり、TNFRSF1A遺伝子変異がどのように炎症機序を来すか、治療、診断における未解決の問題として存在する。本研究によりTRAPSの主病態を形成すると考えられている疾患関連変異を有するヒトマクロファージ産生系が構築された。同細胞と患者細胞の解析を併せたオミックス解析を行うことによりTRAPSの分子病態の解析が可能となった。この手法を遺伝性炎症性疾患である自己炎症性疾患に応用することにより同疾患の病態解析を加速し、また、臓器特異的マクロファージ分化を試みることにより未だ未解決である臓器特異的な病態の解明につながる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) is an autoinflammatory disease characterized by flaccid fever and serositis lasting more than 5 days, and the molecular mechanism of inflammation and useful biomarkers for diagnosis have not been identified. In this study, we performed omics analysis of TRAPS patient samples and disease-specific iPS cells to analyze the pathogenesis of TRAPS inflammation. First, we generated disease-specific iPS cells from 2 TRAPS patients (T50M) and established the protocol to make macrophage cells from iPS cells. Furthermore, by forced expression of cMYC, BMI1, and MDM2 in iPS cells, a macrophage cell line, iPS-ML, was generated, and a macrophage differentiation system was constructed from these cells for pathological analysis. We also analyzed 2 TRAPS-like patients with unknown fever and diagnosed a JMML-like patient with NRAS somatic mosaicism mutation and a patient with cerebellar tumors with IL-6-producing tumors.

研究分野：自己炎症性疾患

キーワード：TNF受容体関連症候群 自己炎症性疾患 自己炎症性症候群 iPS細胞 TRAPS iPS-ML

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

哺乳類の免疫システムは、T細胞、B細胞、抗体からなる獲得免疫系とマクロファージ、好中球、NK細胞、補体等からなる自然免疫系で構成されている。難治炎症病態を示す一連の自然免疫系メンデル遺伝疾患が報告され自己炎症性疾患と呼ばれ、主としてマクロファージが炎症病態の原因とされている。感染症、腫瘍、リウマチ膠原病疾患の診断向上と相まって、自己炎症性疾患は原因不明の難治炎症の原因として近年注目されている。遺伝子解析技術の進歩により同疾患の責任遺伝子の同定が進んだが、必ずしも病態解明につながらず治療開発に結びついていない。その一因として、動物とヒトとの種差に基づく遺伝子改変動物モデルでの病態再現の困難さが推定されている。一方、同疾患の診断面において疾患特異的なバイオマーカーの開発が不十分である。その場合、診断に遺伝子検査が重要な役割を担うが、遺伝子変異を評価する機能解析系がない疾患では、変異の疾患関連性の解釈が困難である。

これらの問題を有する自己炎症性疾患としてTNF受容体周期性症候群(TRAPS)に着目した。TRAPSは5日以上持続する弛張熱を特徴とする *TNFRSF1A* 遺伝子(蛋白: 型TNF受容体)変異による周期性熱症候群で、漿膜炎、皮膚炎、筋炎を合併するが症状のばらつきが大きく、症状のみの診断は困難である。さらに、診断面では、有用なバイオマーカー、遺伝子診断での *in vitro* 機能解析系が存在しない。実際我々が行った本邦の全国疫学調査で同定した *TNFRSF1A* 変異13種類(33人)中、7種類(25人)が疾患関連性不明変異であった(Ueda, *Arthritis Rheumatology*, 2016)。治療面では、無治療では炎症を繰り返し患者QOLが低下、アミロイドーシスを合併、早期診断早期治療が重要である。抗IL-1製剤が有効であるが、不応例が存在し新規薬剤開発が期待される。これまで疾患モデルマウスの解析より、小胞体ストレス、MAPキナーゼ活性化、ミトコンドリア活性酸素産生亢進、が報告された(Bulua, *J Exp Med*, 2012)。しかし、抗IL-1製剤の臨床的有効性から推定されるIL-1産生亢進の機序は不明で、TRAPSの炎症病態の分子機序は未解明である。一方、自己炎症性疾患では疾患特有の罹患臓器が存在するが、その分子機序は不明である。近年、臓器特異的マクロファージの存在が報告され、同細胞の自己炎症性疾患の炎症病態への関与は未検討である。

以上の背景から研究課題の核心をなす学問的問いとして、1) TRAPSの炎症病態の分子機序解明、2) TRAPSの診断法の確立、3) 自己炎症性疾患での臓器特異的炎症における臓器特異的マクロファージの意義解明、を取り上げる。

2. 研究の目的

TRAPS患者から得られる末梢血細胞もしくは疾患特異的iPS細胞由来マクロファージを用いて、RNAseqによる発現解析、LC-MSによるプロテオーム解析を併用してTRAPSの炎症病態解析を行う。さらに詳細な分子機序解析、創薬のためのスクリーニング系の構築、新規変異の疾患関連性の検討のため、TRAPSの炎症病態の再現系の構築を各種細胞にて試みる。診断面では、疾患特異的なバイオマーカーの同定を行う。さらに漿膜特異的マクロファージを作成、TRAPSでの漿膜炎の再現を試み、漿膜炎での漿膜特異的マクロファージの関与を検証する。

3. 研究の方法

【計画A TRAPS患者リクルート】

京都大学小児科で診断したTRAPS患者ならびに厚労省研究班“自己炎症性疾患診療ガイドライン”班で進行中のTRAPS患者の登録を活用し、TRAPS患者をリクルートした。患者として、典型的な疾患関連変異として確立している変異を有する患者の末梢血をいただき、疾患コントロールとして、全身型若年性特発性関節炎、家族性地中海熱患者から末梢血検体をいただいた。

【計画B TRAPS疾患特異的iPS細胞の作成】

上記TRAPS患者より疾患特異的iPS細胞を作成した。変異陽性疾患特異的iPS細胞を2症例から作成した。コントロールとして、*TNFRSF1A*に変異を有さない健康正常人から作成したiPS細胞を用いた。

【計画C TRAPS特異的iPS細胞由来マクロファージ作成】

ヒトiPS細胞よりマクロファージへの分化を行い、iPS細胞由来マクロファージを作成した。またマクロファージ分化因子であるcMYC, BMI1, MDM2をiPS細胞に強制発現、M-CSF依存性に増殖するマクロファージ細胞株iPS-MLを作成した。

【計画D TRAPS炎症病態のオミックス解析】

まずオミックス解析を可能にするため、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析系のプロトコール整備をおこなった。疾患特異的なバイオマーカー探索のため、血漿を用いたサイトカイン解析系、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析のための検体を準備した。また、計画Aで得られた末梢血検体の血漿をもちいて末梢血のサイトカイン産生を検討した。計画A、計画B、計画Cで得られた末梢血細胞、マクロファージ細胞、iPS-MLを用いて、RNAseqを開始した。

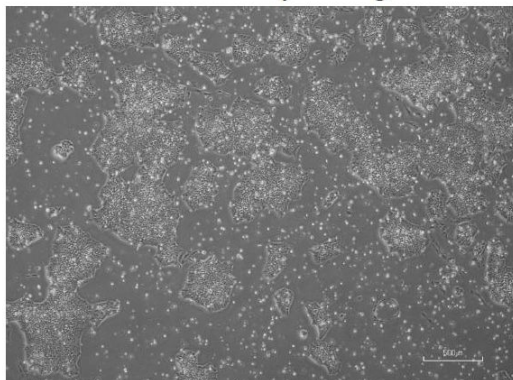
【計画E TRAPS様炎症性疾患の診断、解析】

4. 研究成果

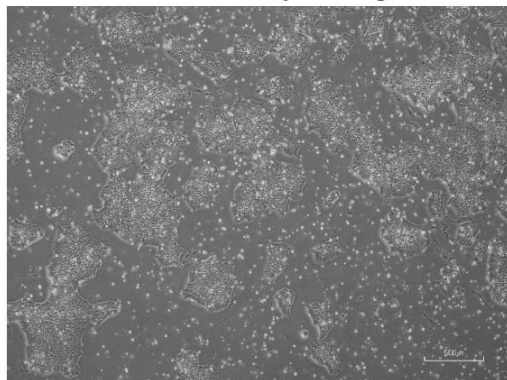
1) TRAPS 患者のリクルート、iPS 細胞作成

臨床的に典型的な発熱等の臨床所見から TRAPS が疑われ、TNFRSF1A の遺伝子検査にて TNFRSF1A p.Thr79Met ヘテロを同定した親子例 2 例から iPS 細胞作成の同意を取得して、iPS 細胞を作成した。(iPS 細胞は京都大学 iPS 細胞研究所、斎藤潤先生、大澤光次郎先生による。)

19001TRAPS-A: passage-2



19001TRAPS-A: passage-2



2) iPS 細胞から TRAPS 特異的 iPS 細胞由来マクロファージ細胞株作成

つづいてマクロファージ分化因子である cMYC, BMI1, MDM2 を iPS 細胞に強制発現、M-CSF 依存性に増殖するマクロファージ細胞株 iPS-ML を作成した。iPS-ML は M-CSF + GM-CSF 依存性に増殖する細胞であり iPS 細胞由来分化マクロファージに比べて細胞数を確保において利点がある。同細胞より M-CSF を含む培地を用いて、マクロファージ分化に成功した。

3) マルチオミックス解析系の構築

TRAPS の炎症機序を解析する為、トランスクリプトーム・プロテオーム・リポドミクスを含むマルチオミックス解析を行う準備として、TRIZOL[®]を用いて RNA 解析ならびにプロテオーム解析を行う末梢血細胞検体プロトコルを構築した。実際、正常末梢血から、単球、好中球、T細胞、B細胞を分取して、トランスクリプトーム解析を行った、コントロールとした。また研究協力者小原の協力を得て、タンパク質レベルでのマーカー探索に向けて、ナノクロマトグラフィー条件とデータ非依存的質量分析モードの最適化を行い、高再現性の定量プロテオミクスの系を構築した。

4) TRAPS iPS-ML 細胞株での解析

久留米大学小児科での TRAPS 患者が存在せず、またコロナ下による患者受診制限、医師の出張制限により、患者検体の入手が困難で、患者検体による解析は困難であった。よって、樹立した TRAPS 患者由来 iPS-ML 細胞株により、炎症病態機序、診断に寄与するバイオマーカー探索を行った。現在、TRAPS 患者由来 iPS-ML 細胞株ならびに正常コントロール細胞株それぞれ 2 患者、1 クローンづつで iPS-ML ならびに分化したマクロファージでの各種刺激薬による遺伝子発現、サイトカイン産生の差異について検討中である。

5) TRAPS 類似の不明熱症例の炎症病態解析

TRAPS 同様の長期にわたり発熱が持続した不明熱症例の解析を行い、遺伝子検査にて TNFRSF1A 遺伝子に異常は同定されなかった。最終的に、小脳部の intracranial mesenchymal tumor が同定されたが、手術による腫瘍摘出にて血漿 IL-6 濃度が正常化し(術前 IL-6 4.8 pg/ml、術後 0.29 pg/ml、正常コントロール 0.11 ± 0.09 pg/ml)、病理組織にて pSTAT3 の核内移行が検出され IL-6 産生腫瘍であることが判明した。

同様に皮疹を伴う周期性発熱症例で TRAPS を疑われた症例で免疫関連 400 遺伝子解析で NRAS 遺伝子 (p.Gly13Asp) の体細胞モザイク症例を同定した。同症例では NRAS 変異で発症する自己免疫性リンパ増殖症候群で認められるような自己抗体は同定されず、主として骨髄系に変異が同定された。臨床的な特徴としては、繰り返す皮疹、末梢血単球増多、周期熱で JMML 様の臨床所見を呈した。

6) 他の自己炎症性疾患の解析研究

TRAPS と同様の自己炎症性疾患である家族性地中海熱 (Shiba, J Allerg Clin Immunol, 2019)、ADA2 欠損症 (Nihira, J Allerg Clin Immunol, 2021)、クリオピリン関連周期熱症候群 (Nishikomori, Int Immunol, 2019)、COPA 症候群 (Kato, Arthritis Rheumatol, 2021)、PSMB9

異常症(Kanazawa, Nat Communications, 2021)、A20 ハプロ不全症(Kadowaki, Clin Immunol, 2020)についての病態研究、症例解析に關与して論文報告をおこなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsuda, T. Kambe, N. Ueki, Y. Kanazawa, N. Izawa, K. Honda, Y. Kawakami, A. Takei, S. Tonomura, K. Inoue, M. Kobayashi, H. Okafuji, I. Sakurai, Y. Kato, N. Maruyama, Y. Inoue, Y. Otsubo, Y. Makino, T. et al	4. 巻 79
2. 論文標題 Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the <i>NOD2</i> mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1492 ~ 1499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/annrheumdis-2020-217320	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 Shinar, Y. Ceccherini, I. Rowczenio, D. Aksentijevich, I. Arostegui, J. Ben-Chetrit, E. Boursier, G. Gattorno, M. Hayrapetyan, H. Ida, H. Kanazawa, N. Lachmann, H. J. Mensa-Vilaro, A. Nishikomori, R. van Gijn, M. E. Touitou, I..	4. 巻 66
2. 論文標題 ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Chemistry	6. 最初と最後の頁 525 ~ 536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/clinchem/hvaa024	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 Kadowaki, T. Ohnishi, H. Kawamoto, N. Kadowaki, S. Hori, T. Nishimura, K. Kobayashi, C. Shigemura, T. Ogata, S. Inoue, Y. Hiejima, E. Izawa, K. Matsubayashi, T. Matsumoto, K. Imai, K. Nishikomori, R. Ito, S. Kanegane, H. Fukao, T.	4. 巻 216
2. 論文標題 Immunophenotyping of A20 haploinsufficiency by multicolor flow cytometry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 108441 ~ 108441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clim.2020.108441	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 Tsuji, S. Matsuzaki, H. Iseki, M. Nagasu, A. Hirano, H. Ishihara, K. Ueda, N. Honda, Y. Horiuchi, T. Nishikomori, R. Morita, Y. Mukai, T.	4. 巻 198
2. 論文標題 Functional analysis of a novel G87V TNFRSF1A mutation in patients with TNF receptor-associated periodic syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Immunol	6. 最初と最後の頁 416-429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cei.13365	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 Shiba, T. Tanaka, T. Ida, H. Watanabe, M. Nakaseko, H. Osawa, M. Shibata, H. Izawa, K. Yasumi, T. Kawasaki, Y. Saito, M. K. Takita, J. Heike, T. Nishikomori, R.	4. 巻 144
2. 論文標題 Functional evaluation of the pathological significance of MEFV variants using induced pluripotent stem cell-derived macrophages	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol	6. 最初と最後の頁 1438-1441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.07.039	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 Nishikomori, R. Izawa, K. Kambe, N. Ohara, O. Yasumi, T.	4. 巻 31
2. 論文標題 Low-frequency mosaicism in cryopyrin-associated periodic fever syndrome: mosaicism in systemic autoinflammatory diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Immunol	6. 最初と最後の頁 649-655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz047	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 Nakaseko, H. Iwata, N. Izawa, K. Shibata, H. Yasuoka, R. Kohagura, T. Abe, N. Kawabe, S. Nishikomori, R.	4. 巻 58
2. 論文標題 Expanding clinical spectrum of autosomal dominant pyrin-associated autoinflammatory disorder caused by the heterozygous MEFV p.Thr577Asn variant	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford)	6. 最初と最後の頁 182-184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/key283	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 Kato, T. Yamamoto, M. Honda, Y. Orimo, T. Sasaki, I. Murakami, K. Hemmi, H. Fukuda-Ohta, Y. Isono, K. Takayama, S. Nakamura, H. Otsuki, Y. Miyamoto, T. Takita, J. Yasumi, T. Nishikomori, R. Matsubayashi, T. Izawa, K. Kaisho, T.	4. 巻 73
2. 論文標題 Augmentation of Stimulator of Interferon Genes-Induced Type I Interferon Production in COPA Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatology	6. 最初と最後の頁 2105-2115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41790	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 Nihira, H. Izawa, K. Ito, M. Umebayashi, H. Okano, T. Kajikawa, S. Nanishi, E. Keino, D. Murakami, K. Isa-Nishitani, M. Shiba, T. Honda, Y. Hijikata, A. Yasu, T. Kubota, T. Hasegawa, Y. Kawashima, Y. et al	4. 巻 148
2. 論文標題 Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 550 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2021.01.018	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 Kanazawa, N. Hemmi, H. Kinjo, N. Ohnishi, H. Hamazaki, J. Mishima, H. Kinoshita, A. Mizushima, T. Hamada, S. Hamada, K. Kawamoto, N. Kadowaki, S. Honda, Y. Izawa, K. Nishikomori, R. Tsumura, M. et al	4. 巻 12
2. 論文標題 Heterozygous missense variant of the proteasome subunit beta-type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 6819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27085-y	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11件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 北城恵史郎、西小森隆太、島さほ、井手水紀、日吉佑介、荒木潤一郎、田中征治、大園秀一、山下裕史朗、吉田拓也、森坪麻友子、信澤純人、吉田朗彦、吉兼由佳子、菊池仁、小牧哲、中村英夫、森岡基浩
2. 発表標題 不明熱の原因疾患としての脳腫瘍：EWSR1-CREB融合遺伝子を伴った頭蓋内AFHの1例
3. 学会等名 日本小児科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西小森隆太
2. 発表標題 自己炎症性症候群の診療の実際
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西小森隆太
2. 発表標題 自然免疫が関連する炎症性疾患 インフラマソーム関連自己炎症性症候群
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西小森隆太
2. 発表標題 Year in Review Basics 2019-2021
3. 学会等名 第30回日本小児リウマチ学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西小森隆太
2. 発表標題 自己炎症性症候群のアニユアルエビデンスレビュー
3. 学会等名 第48回日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西小森隆太
2. 発表標題 家族性地中海熱とパイリン関連自己炎症性疾患.
3. 学会等名 第32回 中部リウマチ学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saho Shima, Ryuta Nishikomori, Jun Araki, Ayuko Zaitzu, Seiji Tanaka, Shuichi Ozono, Yushiro Yamashita.
2. 発表標題 RAS-associated leukoproliferative disease with rashes lacking autoantibodies.
3. 学会等名 22nd Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西小森隆太, 渡邊順子, 田中征治, 鳥さほ, 北城恵史郎, 水落建輝, 石原潤, 柴田洋史, 八角高裕, 井澤和司, 岡村賢, 林昌弘, 鈴木民夫, 田代克弥, 富野広通, 江頭智子, 高柳俊光, 山下裕史朗.
2. 発表標題 A case report of Hermansky-Pudlak type 2 in comparison with Hermansky-Pudlak type 1 in onePID center.
3. 学会等名 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前田由可子, 本田吉孝, 井澤和司, 芝 剛, 田中孝之, 東口素子, 加藤健太郎, 宮本尚幸, 伊佐真彦[西谷], 仁平寛士, 柴田洋史, 日衛嶋栄太郎, 滝田順子, 西小森隆太.
2. 発表標題 免疫疾患の遺伝的背景 新規機能解析系によるMEFVパリアントの病原性評価・分類の試み.
3. 学会等名 第43回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西小森隆太
2. 発表標題 リウマチ学領域の難病研究の最新情
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西小森隆太
2. 発表標題 Precision medicine 小児免疫アレルギー疾患での取り組み
3. 学会等名 第68回日本アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2019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
研究分担者	井澤 和司 (Izawa Kazushi) (90634931)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	

	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	小原 収 (Ohara Osamu)		
研究協力者	斎藤 潤 (Saito Megumu)		
研究協力者	田中 孝之 (Tanaka Takayuki)		

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
研究協力者	田中 征治 (Tanaka Seiji)		

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