

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08367

研究課題名(和文) HLA-DR15欠失血球陽性再生不良性貧血における免疫病態の解明

研究課題名(英文) Understanding the immune pathophysiology in acquired aplastic anemia with HLA-DR15 lacking cells

研究代表者

細川 晃平 (Hosokawa, Kohei)

金沢大学・附属病院・講師

研究者番号：10786239

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：HLA-DRB1*15:01は、自己免疫性造血不全の発症に関与していると考えられるが、そのメカニズムは不明であった。本研究では、寛解状態にある再生不良性貧血(AA患)者の末梢血HSPCにおいて、HLA-DR欠失細胞が7例(11.6%)検出され、これら全てがDRB1*15:01かDRB1*15:02を有し、PNH型血球が陽性であることが判明した。HLA-DR欠失はGPI(+)のHSPCにのみ認められ、IFN- γ 存在下でDR発現は完全に回復した。以上より、AAのT細胞標的であるHSPCにおいてもエピジェネティックな機序によるHLA-DR欠失が起きていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、再生不良性貧血(AA)のT細胞標的である造血前駆細胞(HSPC)においても、急性白血病再発と同様にエピジェネティックな機序によるHLA-DR欠失が起こっていることを明らかにした。自己免疫疾患において、標的細胞に、特定のHLAクラスII特異的に起きていることを示した、初めての報告である。HLA-DRの発現低下が認められたシクロスポリン依存性AA患者のCD4陽性T細胞には、HLA-DR15拘束性の自己抗原特異的T細胞クローンを高頻度に含まれることが予想される。これらの高頻度に検出されるT細胞レセプターを同定することにより、それらが認識するAAの自己抗原が同定できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：HLA-DRB1*15:01 is thought to be involved in the onset of autoimmune hematopoietic failure, but the exact mechanism was unclear. In this study, HLA-DR deficient cells were detected in 7 cases (11.6%) of peripheral blood HSPCs from patients with aplastic anemia (AA) in remission. All of these cases had either DRB1*15:01 or DRB1*15:02 and were positive for PNH-type blood cells. HLA-DR loss was observed only in GPI(+) HSPCs, and DR expression was completely restored in the presence of IFN- γ . These findings indicate that epigenetic mechanisms causing HLA-DR loss also occur in HSPCs targeted by T cells in AA.

研究分野：血液内科学

キーワード：再生不良性貧血 HLA-DR HLA-DRB1*15:01 造血幹前駆細胞 HLA-DR15 造血障害 自己免疫

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1) AA患者に認められるエスケープ造血とHLAアレルとの関係

AAは、その約70%が抗胸腺細胞グロブリンやCsAなどの免疫抑制療法によって改善することから、HSPCに対する免疫学的攻撃が病気の原因と考えられている。このような免疫病態を反映する異常として、AAでは、GPIアンカー型膜蛋白を欠損した発作性夜間血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) 形質の血球 (PNH型血球)、HLAクラスIアレル欠失白血球や、最近応募者らが明らかにした *SLIT1* 変異白血球 (Hosokawa K, et al. Leukemia 2019) のように、自己の免疫学的攻撃からエスケープしたHSPC由来の変異血球がしばしば検出される。

HLAクラスIIのDR15をコードする *DRB1*15:01* と *DRB1*15:02* は、日本人AA患者で頻度が高く、また、*DRB1*15:01* 陽性AAはCsAに対する反応性が特に高いことから、DR15はAAの免疫病態に強く関与していると考えられてきた。さらに *DRB1*15:01* は、PNH患者や、PNH型血球を持つAA患者で保有頻度が高いことから、PNH型血球を産生する *PIGA* 遺伝子変異HSPCの免疫学的エスケープにも関与していると考えられている。しかし、AAにおける造血不全の発症や、*PIGA* 変異HSPCのエスケープにHLA-DR15がどのように関与しているのかは全く分かっていない。

2) HLAクラスII分子の発現低下による白血病細胞の免疫回避

急性骨髄性白血病 (AML) の同種移植後再発例では、白血病細胞がエピジェネティックにHLAクラスII発現を欠失させることにより、ドナーのCD4⁺T細胞による攻撃を回避していることが、イタリアのToffaloriら (Nat Med 2019) や、アメリカのChristopherら (N Engl J Med 2018) により報告された。クラスIIの欠失は、不適合クラスIIアレルの有無に依らず生じていることから、この所見は、同種抗原に特異的なCD4⁺T細胞ではなく、欠失したクラスIIアレルによって提示される白血病関連抗原に特異的なCD4⁺T細胞が、抗白血病免疫に重要な役割を果たしていることを示唆している。AA患者のHSPCにおいても、HLA-DR15の発現を低下させることによって免疫学的攻撃を回避している可能性がある。

3) シクロスポリン依存性HLA-DR15陽性AA患者のHSPCにおけるHLA-DRの発現消失

そこで、寛解状態にあるAA患者の末梢血HSPCにおけるHLAクラスIIの発現を調べたところ、52例中5例 (9.6%) に、これまでには報告のないHLA-DR欠失細胞が検出された。これら5例は *DRB1*15:01* か *DRB1*15:02* のいずれかを有しており、全例PNH型血球が陽性であったが、HLAクラスIアレル欠失血球はいずれも陰性であった。また、5例中4例は、造血能がCsA依存性であった。興味深いことに、PNH形質 [GPI(-)] と非PNH系形質 [GPI(+)] のHSPCを同時に解析することが可能であった1例では、HLA-DR欠失はGPI(+)⁺のHSPCにのみ認められた。さらに、IFN- γ 存在下の培養により、DR欠失HSPC陽性例のDR発現は完全に回復した。以上から、AAのT細胞標的であるHSPCにおいても、急性白血病再発と同様に、エピジェネティックな機序によるHLA-DR欠失が起こっている可能性がある。

2. 研究の目的

目的 HLA-DR15欠失血球陽性AA患者を対象として以下の実験を行うことにより、抗原特異的CD4⁺T細胞による造血抑制のメカニズムと、HLA-DR15が提示するAAの自己抗原を明らかにする。

1. HLA-DR15欠失血球陽性例の同定と末梢血CD4⁺T細胞におけるT細胞受容体レパトアの解析
2. HLA-DR15により抗原提示されるHSPC上のGPIアンカー膜蛋白の同定
3. HLAクラスIIテトラマーを用いた抗原特異的CD4⁺T細胞の検出

3. 研究の方法

1. HLA-DR15 欠失血球陽性例の同定と末梢血 CD4⁺ T 細胞における T 細胞受容体レパトアの解析
これまでに検討した 52 症例に加えて、全国から当院に紹介されてくる多数の AA 患者を対象として末梢血 HSPC の DR 発現と HLA アレルを決定し、HLA-DR 欠失血球が検出される正確な頻度と HLA-DR15 との関係性を明らかにする。その後、HLA-DR15 欠失血球陽性例の末梢血 CD4⁺ T 細胞をフローサイトメトリーと次世代シーケンサーで解析することにより、症例間に共通する T 細胞受容体 (TCR) $\alpha\beta$ 鎖サブファミリーの増加の有無を明らかにする。

2. HLA-DR15 により抗原提示される HSPC 上の GPI アンカー膜蛋白の同定

- 1) DR15 によって提示される幹細胞抗原に特異的な CD4⁺ T 細胞頻度の決定
- 2) DR15 によって提示される GPI アンカー膜蛋白特異的 CD4⁺ T 細胞の同定
- 3) DR15 によって提示される GPI アンカー膜蛋白の同定

3. HLA クラス II テトラマーを用いた抗原特異的 CD4⁺ T 細胞の検出

実験 2 により、患者 CD4⁺ T 細胞が認識する抗原ペプチドが同定された場合には、そのペプチドと HLA-DR 蛋白を用いて HLA-DR15 テトラマーを作製し、その抗原ペプチドに特異的な CD4⁺ T 細胞がどの程度存在するか否かを明らかにする。また、自己抗原特異的 CD4⁺ T 細胞の存在が、免疫抑制療法に対する反応性と相関するかどうかを、DR15 陽性の多数の AA 症例を対象として検証する。

4. 研究成果

寛解状態にある AA 患者の末梢血 HSPC における HLA クラス II の発現について、さらに解析数を増やして解析したところ、61 例中 7 例 (11.6%) に、HLA-DR 欠失細胞が検出された。これら 7 例は DRB1*15:01 か DRB1*15:02 のいずれかを有しており、全例 PNH 型血球が陽性であったが、HLA クラス I アレル欠失血球はいずれも陰性であった。また、7 例中 5 例は、造血能が CsA 依存性であった。興味深いことに、PNH 形質 [GPI(-)] と非 PNH 系形質 [GPI(+)] の HSPC を同時に解析することが可能であった例では、HLA-DR 欠失は GPI(+) の HSPC にのみ認められた。さらに、IFN- γ 存在下の培養により、DR 欠失 HSPC 陽性例の DR 発現は完全に回復した。以上から、AA の T 細胞標的である HSPC においても、急性白血病再発と同様に、エピジェネティックな機序による HLA-DR 欠失が起こっていることが明らかになった。これらの結果について論文作成を行い国際誌に報告した。(Leukemia. 2021, DOI:10.1038/s41375-022-01549-6)

HLA-DR の発現低下が認められた HLA-DR15 陽性シクロスポリン CsA 依存性 AA 患者の CD4 陽性 T 細胞においては、HLA-DR15 拘束性の自己抗原特異的 T 細胞クローンを高頻度に含むことが予想される。そのような患者から CD4 陽性 T 細胞を単離して、次世代シーケンスによるレパトア解析を行うことにより、高頻度に検出される T 細胞レセプター (TCR) を試みている。コロナ禍もあり、研究期間内に来院のうえ解析できた患者数が限られていたことから、現在も解析数を増やして検討を続けている。実験 2 については、HLA-DR15 を発現させた K562 細胞を入手し、それらが提示するペプチドの同定を試みているが、現時点で同定には至っていない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tsuji Noriaki, Hosokawa Kohei, Urushihara Ryota, Tanabe Mikoto, Katagiri Takamasa, Ozawa Tatsuhiko, Takamatsu Hiroyuki, Ishiyama Ken, Yamazaki Hirohito, Kishi Hiroyuki, Ogawa Seishi, Nakao Shinji	4. 巻 36
2. 論文標題 Frequent HLA-DR loss on hematopoietic stem progenitor cells in patients with cyclosporine-dependent aplastic anemia carrying HLA-DR15	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1666 ~ 1675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-022-01549-6	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 Katagiri Takamasa, Espinoza Luis, Uemori Mizuho, Ikeda Honoka, Hosokawa Kohei, Ishiyama Ken, Yoroidaka Takeshi, Imi Tatsuya, Takamatsu Hiroyuki, Ozawa Tatsuhiko, Kishi Hiroyuki, Yamamoto Yasuhiko, Elbadry Mahmoud, Yoshida Yoshinori, Chonabayashi Kazuhisa, Takenaka Katsuto, Akashi Koichi, Nannya Yasuhito, Ogawa Seishi, Nakao Shinji	4. 巻 3
2. 論文標題 Hematopoietic stem progenitor cells with malignancy related gene mutations in patients with acquired aplastic anemia are characterized by the increased expression of CXCR4	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eJHaem	6. 最初と最後の頁 669 ~ 680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jha2.515	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 Hosokawa Kohei, Nakao Shinji	4. 巻 59
2. 論文標題 Somatic mutations and clonal expansions in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Seminars in Hematology	6. 最初と最後の頁 143 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.seminhematol.2022.08.004	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 Ishiyama Ken, Dung Tran Cao, Imi Tatsuya, Hosokawa Kohei, Nannya Yasuhito, Yamazaki Hirohito, Ogawa Seishi, Nakao Shinji	4. 巻 3
2. 論文標題 Clinical significance of the increased expression of the WT1 gene in peripheral blood of patients with acquired aplastic anemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eJHaem	6. 最初と最後の頁 1116 ~ 1125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jha2.563	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 Nakagawa Noriharu, Ishiyama Ken, Tanabe Mikoto, Yoroidaka Takeshi, Mizumaki Hiroki, Imi Tatsuya, Zaimoku Yoshitaka, Maruyama Hiroyuki, Hosokawa Kohei, Yamazaki Hirohito, Nakao Shinji	4. 巻 195
2. 論文標題 The effectiveness of immunosuppressive therapy in patients with aplastic anaemia secondary to chemoradiotherapy for cancers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 770 ~ 780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17802	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 Tanabe Mikoto, Hosokawa Kohei, Nguyen Mai Anh Thi, Nakagawa Noriharu, Maruyama Kana, Tsuji Noriaki, Urushihara Ryota, Espinoza Luis, Elbadry Mahmoud I., Mohiuddin Md, Katagiri Takamasa, Ono Masanori, Fujiwara Hiroshi, Chonabayashi Kazuhisa, Yoshida Yoshinori, Yamazaki Hirohito, Hirao Atsushi, Nakao Shinji	4. 巻 36
2. 論文標題 The GPI-anchored protein CD109 protects hematopoietic progenitor cells from undergoing erythroid differentiation induced by TGF-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 847 ~ 855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01463-3	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 Takamatsu Hiroyuki, Yamada Shinya, Tsuji Noriaki, Nakagawa Noriharu, Matsuura Erika, Kasada Atsuo, Sato Keijiro, Hosokawa Kohei, Iwaki Noriko, Arahata Masahisa, Tanaka Hidenori, Nakao Shinji	4. 巻 7
2. 論文標題 Detection of Antibodies Against Human Leukocyte Antigen Class II in the Sera of Patients Receiving Intravenous Immunoglobulin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation Direct	6. 最初と最後の頁 e697 ~ e697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TXD.0000000000001146	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 Yoroidaka Takeshi, Hosokawa Kohei, Imi Tatsuya, Mizumaki Hiroki, Katagiri Takamasa, Ishiyama Ken, Yamazaki Hirohito, Azuma Fumihito, Nanya Yasuhito, Ogawa Seishi, Nakao Shinji	4. 巻 35
2. 論文標題 Hematopoietic stem progenitor cells lacking HLA differ from those lacking GPI-anchored proteins in the hierarchical stage and sensitivity to immune attack in patients with acquired aplastic anemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 3257 ~ 3267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01202-8	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 細川 晃平	4. 巻 64
2. 論文標題 骨髄不全の免疫病態	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 908 ~ 915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.64.908	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 Ishiyama Ken, Yonemura Yuji, Kawaguchi Tatsuya, Hosokawa Kohei, Sugimori Chiharu, Ueda Yasutaka, Takamori Hiroyuki, Obara Naoshi, Noji Hideyoshi, Shirasugi Yukari, Ando Kiyoshi, Shichishima Tsutomu, Ninomiya Haruhiko, Chiba Shigeru, Nishimura Jun ichi, Kanakura Yuzuru, Nakao Shinji	4. 巻 203
2. 論文標題 A longitudinal analysis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria type cells in patients with bone marrow failure: Results of a prospective multi centre study in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 468 ~ 476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.19048	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 Mizumaki Hiroki, Tran Dung Cao, Hosokawa Kohei, Hosomichi Kazuyoshi, Zaimoku Yoshitaka, Takamatsu Hiroyuki, Yamazaki Hirohito, Ishiyama Ken, Yamazaki Rena, Fujiwara Hiroshi, Tajima Atsushi, Nakao Shinji	4. 巻 13
2. 論文標題 Minor GPI(-) granulocyte populations in aplastic anemia and healthy individuals derived from a few PIGA-mutated hematopoietic stem progenitor cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Blood Cancer Journal	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) 10.1038/s41408-023-00932-5	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12件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Kohei Hosokawa
2. 発表標題 Recent advances in the pathogenesis and treatment of aplastic anemia
3. 学会等名 2023 Korean Society of Hematology International Conference & 64rd annual meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1 . 発表者名 Kohei Hosokawa
2 . 発表標題 PNH clone expansion: our understanding in 2022
3 . 学会等名 Eighth International Bone Marrow Failure Scientific Symposium (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Hiroki Mizumaki, Dung Cao Tran, Kohei Hosokawa, Kazuyoshi Hosomichi, Hiroyuki Takamatsu, Hirohito Yamazaki, Atsushi Tajima, Ken Ishiyama and Shinji Nakao
2 . 発表標題 Minor GPI(-) Granulocyte Populations in Patients with Acquired Aplastic Anemia and Healthy Individuals Are Derived from a Few Piga-Mutated Hematopoietic Stem Progenitor Cells
3 . 学会等名 2021 ASH annual meeting (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Yoshitaka Zaimoku, Hiroki Mizumaki, Tatsuya Imi, Kohei Hosokawa, Hiroyuki Maruyama, Takamasa Katagiri, Takeshi Yoroidaka, Noriharu Nakagawa, Mikoto Tanabe, Noriaki Tsuji, Ryota Urushihara, Hiroyuki Takamatsu, Hirohito Yamazaki, Ken Ishiyama and Shinji Nakao
2 . 発表標題 The Copy Number of Disease-Associated HLA Alleles Predicts the Response to Immunosuppressive Therapy in Acquired Aplastic Anemia
3 . 学会等名 2021 ASH annual meeting (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Yasutaka Ueda, Kohei Hosokawa, Ken Ishiyama, Hiroyuki Takamori, Yuji Yonemura, Naoshi Obara, Hideyoshi Noji, Kiyoshi Ando, Tsutomu Shichishima, Takayuki Ikezoe, Shigeru Chiba, Haruhiko Ninomiya, Tatsuya Kawaguchi, Jun-ichi Nishimura, Yuzuru Kanakura and Shinji Nakao
2 . 発表標題 Clinical Significance of Small PNH-Type Cell Populations in Bone Marrow Failure Syndromes - an Interim Analysis of Japanese Multicentrer Prospective Study -
3 . 学会等名 2021 ASH annual meeting (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名 細川晃平、中尾眞二
2. 発表標題 再生不良性貧血におけるHLAクラスIアレル欠失血球検出の臨床的意義
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細川晃平、水牧裕希、鎧高健志、丸山裕之、井美達也、辻紀章、漆原涼太、田辺命、材木義隆、Mai Anh Thi Nguen、Dung Cao Tran、石山謙、山崎宏人、片桐孝和、高松博幸、細道和善、田嶋敦、東史啓、小川誠司、宮本敏浩、中尾眞二
2. 発表標題 HLAクラスIアレル欠失血球は再生不良性貧血患者における二次性PNHへの移行を抑制する
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 細川晃平、Tran Dung Cao、水牧裕希、鎧高健志、井美達也、丸山裕之、辻紀章、漆原涼太、田辺命、材木義隆、片桐孝和、高松博幸、石山謙、山崎宏人、宮本敏浩 中尾 眞二
2. 発表標題 再生不良性貧血におけるシクロスポリン非依存性の寛解には造血幹細胞の進化が必要である
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 細川晃平
2. 発表標題 骨髄不全の免疫病態
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kohei Hosokawa
2. 発表標題 Immunosuppressive therapy
3. 学会等名 3rd Regional Symposium on Myelodysplastic Syndromes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Dung Cao Cao Tran, Yoshitaka Zaimoku, Kazuyoshi Hosomichi, Hiroki Mizumaki, Kohei Hosokawa, Hirohito Yamazaki, Toshihiro Miyamoto and Shinji Nakao
2. 発表標題 Single-Cell Dissection Reveals a Distinct Origin of Small Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones in Immune Aplastic Anemia and Healthy Individuals
3. 学会等名 2023 ASH annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshitaka Zaimoku, Hiroki Mizumaki, Takeshi Yoroidaka, Noriharu Nakagawa, Tatsuya Imi, Hiroyuki Maruyama, Mikoto Tanabe, Noriaki Tsuji, Ryota Urushihara, Kohei Hosokawa, Takamasa Katagiri, Hiroyuki Takamatsu, Ken Ishiyama, Hirohito Yamazaki, Toshihiro Miyamoto and Shinji Nakao
2. 発表標題 HLA Class I Allele-Specific Pathology Defines Clinical Manifestations of Immune Aplastic Anemia
3. 学会等名 2022 ASH annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2022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
---------	---------