

令和 4 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03435

研究課題名(和文)細胞内の主要ATPaseであるVCPの新規機能の解明

研究課題名(英文)Elucidation of novel functions of VCP, a major ATPase in the cell

研究代表者

垣塚 彰(KAKIZUKA, Akira)

京都大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：80204329

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、PC3などの前立腺癌細胞を飢餓状態にすると、細胞内に豊富に存在する可能性ATPaseであるVCPはグルタミンの減少を感知し、凝集体様の構造物に局在を変えることによって、フリーのVCP量を減少させることでミトコンドリアの活性を抑制し、ROSの産生、さらには、その結果引き起こされるフェロトーシス(細胞死)を抑制するという、細胞を飢餓から防御するこれまでに知られていないメカニズムが存在することを明らかにした。さらに、我々が開発したVCPのATPase活性を特異的に抑制する化合物、KUS121の投与で、腎の再環流モデル、外傷性膝関節症モデルの病態が劇的に改善することを見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物の生存にとって最大の脅威の1つが飢餓であるが、飢餓に対して生物がどのような対応を行っているかはよく解っていなかった。本研究によって、細胞内でエネルギー代謝を制御する鍵分子であるVCPと呼ばれる主要なATPaseが、飢餓時に細胞内で凝集体様の構造物に局在を変化させることで、フェロトーシスとよばれる急激な細胞死を回避するメカニズムが存在することを明らかにした。一方、急性の腎傷害、膝関節症モデルに対し、このVCPのATPase活性を特異的に抑制する薬剤(KUS121)の投与が、有効な治療に繋がる可能性を動物実験で示すことができた。

研究成果の概要(英文)：Organisms respond to environmental changes and maintain homeostasis in them. Starvation is a representative of the environmental changes we encounter on a daily basis. We have assumed that VCP, the most abundant soluble ATPase in cells, is a key molecule that controls intracellular energy production and consumption. In this study, we showed that there is a previously unknown mechanism that protects cells from starvation: when PC3 and other prostate cancer cells are starved, VCP senses a decrease in glutamine and changes its localization to aggregate-like structures, thereby reducing the amount of free VCP, then suppressing mitochondrial activities, and inhibiting ROS production, and the resulting ferroptosis (cell death). In addition, we found that KUS121, a compound that specifically inhibits the ATPase activity of VCP, can dramatically improve the pathological conditions of renal reperfusion models and traumatic knee arthropathy models.

研究分野：分子病態学、創薬

キーワード：VCP 飢餓 前立腺癌 フェロトーシス 生体応答

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生物は、環境の変化に対応し、生体内の恒常性を維持している。日常的に遭遇する環境の変化の代表として飢餓がある。我々は、細胞内に豊富に存在する可溶性 ATPase である VCP が、細胞内のエネルギーの産生と消費を制御する鍵となる分子であると想定し、これまで研究を行ってきた。この考えは、我々が開発した VCP の機能阻害を起こさず、VCP の ATPase 活性を特異的に阻害する低分子化合物、KUS (Kyoto University Substance) が、血清やグルコースを除去した時に、細胞内の ATP の低下を防ぎ、細胞を細胞死から保護する作用を持つことから支持されている。

KUS の 1 つである KUS121 を網膜色素変性やパーキンソン病の疾患モデル動物に投与することで、これらの疾患での神経細胞死を防ぎ、発症を抑制できることが判明した。さらに、KUS の投与によって、高脂肪食によって誘導される肥満・糖尿病・脂質代謝異常を劇的に改善することが判明し、VCP は、成体に於いてもエネルギー代謝に密接に関わっていることが示唆された。さらに、幾つかの細胞では、飢餓状態になると VCP が細胞内で局在を変え、特異的な構造体を形成することを見だし、このような構造体が生じるメカニズムは何か？また、どのような意味をもつのか？という疑問が生じた。

2. 研究の目的

これまでの研究で、PC3 などの前立腺癌細胞を飢餓状態にすると、VCP が凝集体様に局在を変化することを見いだした。そこで、本研究では、この VCP の凝集体様の構造物が形成される分子メカニズムの解明を行い、さらにその意義を明らかにすることで、飢餓時に対する生体応答の新たなシステムを提示することを目的とした。さらに、我々が独自に開発した KUS121 を種々の疾患モデル動物に投与し、KUS121 の有用性を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

1) VCP が感知する飢餓時に減少する栄養素の同定：

飢餓培地に糖、脂質、アミノ酸をそれぞれを戻し、どの栄養素の減少が、VCP の局在の変化を誘導しているのかを解析する。さらに、同定された栄養素のどの成分の減少を VCP が感知しているのかを解析する。また、飢餓培地に同定した成分を戻すことで、VCP の局在の変化が解消することを証明する。

2) 飢餓時に VCP が引き起こす細胞内凝集体の意義の解明：

飢餓時に VCP が引き起こす細胞内凝集体は、細胞にとって保護的に働くのか障害的に働くのかを明らかにするため、飢餓培地に栄養素の有無で起こる VCP の局在とその時にひき起こされる表現型の解析を行う。

3) 飢餓時に VCP の凝集によって阻害される細胞死の分子メカニズムの解明：

飢餓時に VCP が凝集体を形成することで抑制される表現型（細胞死）の実態を各種細胞死マーカー等を用いて明らかにする。また、飢餓時に VCP の凝集を抑制することで起こる細胞死の分子メカニズムをミトコンドリアの活性制御、ROS の産生から明らかにする。

4) KUSを用いた疾患モデル動物への介入実験：

これまでの研究で、KUS121は細胞内のATPの低下に伴うERストレスを抑制し、神経細胞や心筋細胞を細胞死から保護する作用があることを示してきた。KUS121には、他の疾患モデルにおいても治療効果が期待できるので、他の疾患動物モデルに対して、KUSの治療効果の検証を行う。

4. 研究成果

1) VCPが感知する飢餓時で減少する栄養素の同定：

PC3といった前立腺癌由来の細胞株では、飢餓時にVCPが細胞内で凝集体様の構造をとる。この飢餓時にVCPが特殊な構造体をとる時にどの栄養素の欠乏に反応しているのかを解明するため、飢餓培地に糖、脂質、アミノ酸をそれぞれ戻した培地を作成し、VCPが凝集体様の構造物の有無を解析し、VCPが感知している栄養素の同定を行った。結果、VCPが感知しているのは、アミノ酸の欠乏であることが判明した。次に、全てのアミノ酸から、アミノ酸を一種類ずつ抜いた培地を作製し、それらの培地でPC-3細胞を培養し、その時に細胞内のVCPの凝集体の有無を免疫染色により検証を行った。結果、VCPは、グルタミンの欠乏を感知していることが示唆された。さらに、全アミノ酸を除いた培地にアミノ酸を一種類だけ加えた培地を作製し、それらの培地でPC3細胞を培養し、その時に細胞内のVCPの凝集体の有無を免疫染色により検証した。結果、グルタミンだけを戻すことで、VCPの細胞内の構造変化が消失した。以上の結果から、PC3細胞で、VCPが感知しているのはグルタミンの減少であることが明らかになった。

2) アミノ酸飢餓時にVCPが引き起こす細胞内凝集体の意義の解明：

アミノ酸飢餓時にVCPが引き起こす細胞内凝集は、細胞にとって保護的に働くのか障害的に働くのかを明らかにするため、アミノ酸飢餓時にグルタミンのみを添加した時に起こる表現型の解析を行った。結果、VCPの細胞内凝集体が消失すると同時に急激な細胞死がおこることを見いだした。一方、他のすべてのアミノ酸が存在する場合には、グルタミンによる細胞毒性は消失するので、どのアミノ酸がグルタミンによる細胞毒性の消失に関わるのかを検証した。結果、シスチンの存在がこの急激な細胞死が消失することを明らかにした。次に、シスチンの代謝産物の減少が細胞死を誘導していると仮定して、グルタミンのみの添加によって減少するシスチンの代謝産物を生化学的手法で検証した。結果、グルタミンによって誘導される急激な細胞死の時にGSHが顕著に減少することを見いだした。GSHには、抗酸化作用があることが知られている。実際、グルタミンのみの添加によってROSの誘導が起こっていること、さらに、そのROSの誘導がシスチンの添加によって抑制されることを明らかにした。

3) アミノ酸飢餓時にVCPの凝集によって阻害される細胞死の分子メカニズムの解明：

アミノ酸飢餓時にVCPの凝集によって阻害される細胞死について、種々の細胞死（アポトーシス、ネクロプトーシス、フェロトーシス、パイロトーシスなど）のマーカーで検証した。結果、この細胞死はネクローシス細胞を染色するエチジウムホモダイマーIIIで染色されること、さらにこの時にはATPの減少は伴わないこと（おそらくグルタミンから供給される）、ERス

トレス及びcaspase 3 の活性化も観察されないことが判明した。さらに、フェロトーシスを阻害するフェロスタチン1で、この細胞死が抑制されたことから、この細胞死はフェロトーシスであると結論した。上記の結果より、このフェロトーシスは、ROSによって誘導されることから、ROSの発生源としてミトコンドリアの関与を解析した。結果、飢餓時にはミトコンドリアの膜電位が急激に減少し、ミトコンドリアの機能低下が観察されたが、そこにグルタミンを添加するとミトコンドリアの膜電位の低下が起こらなくなり、この時、ミトコンドリアからROSが発生していることが示唆された。最後に、上記の減少にどのようにVCPが関与するのかの解析を行った。その方法として、GFPを融合したVCP蛋白質の発現による解析を行った。GFPを融合したVCPは凝集体に移行しないので、GFPを融合した野生型VCPおよびATPase活性を持たないVCP(K524A)をアミノ酸フリーの培地で発現させ、ROSおよびGSHレベルの測定と細胞死の有無の解析を行った。結果、飢餓培地においてグルタミンを添加した時でも、フリーのGFP-VCPが存在するとそのATPase活性の有無に関わらず、細胞内のROSの上昇とGSHの減少、さらには、フェロトーシスが誘導されることが明らかになった。

以上の結果から、飢餓時にPC3といった前立腺癌由来の細胞株で、VCPが凝集体様の構造物を形成することによって、ミトコンドリアの活性を抑制し、ROSの産生、さらには、その結果引き起こされるフェロトーシスを抑制するという、細胞を飢餓から防御するこれまでに知られていないメカニズムが存在することが判明した。

4) KUSを用いた疾患モデル動物への介入実験：

腎の再環流モデル、外傷性膝関節症モデルにKUS121を投与することで、病態の劇的な改善が観察された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Hasegawa T, Ikeda H0, Iwai S, Sasaoka N, Kakizuka A, Tsujikawa A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Hop flower extracts mitigate retinal ganglion cell degeneration in a glaucoma mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 21653
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-78731-2.	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 Saito M, Nishitani K, Ikeda H0, Yoshida S, Iwai S, Ji X, Nakahata A, Ito A, Nakamura S, Kuriyama S, Yoshitomi H, Murata K, Aoyama T, Ito H, Kuroki H, Kakizuka A, Matsuda S.	4. 巻 10
2. 論文標題 A VCP modulator, KUS121, as a promising therapeutic agent for post-traumatic osteoarthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 20787
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-77735-2.	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 Imamura H, Sakamoto S, Yoshida T, Matsui Y, Penuela S, Laird DW, Mizukami S, Kikuchi K, Kakizuka A.	4. 巻 9
2. 論文標題 Single-cell dynamics of pannexin-1-facilitated programmed ATP loss during apoptosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e61960
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.61960.	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 Hasegawa T, Ikeda H0, Gotoh N, Iida K, Iwai S, Nakano N, Kakizuka A, Tsujikawa A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Effect of VCP modulators on gene expression profiles of retinal ganglion cells in an acute injury mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 4251
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-61160-6.	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 Ikeda H, Muraoka Y, Hata M, Sumi E, Ikeda T, Nakagawa T, Abe H, Tada H, Morita S, Kakizuka A, Yoshimura N, Tsujikawa A.	4. 巻 15
2. 論文標題 Safety and effectiveness of a novel neuroprotectant, KUS121, in patients with non-arteritic central retinal artery occlusion: An open-label, non-randomized, first-in-humans, phase 1/2 trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0229068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229068.	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 Tada Y, Kume K, Matsuda Y, Kurashige T, Kanaya Y, Ohsawa R, Morino H, Tabu H, Kaneko S, Suenaga T, Kakizuka A, Kawakami H.	4. 巻 65
2. 論文標題 Genetic screening for potassium channel mutations in Japanese autosomal dominant spinocerebellar ataxia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Hum Genet.	6. 最初と最後の頁 363-369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0717-y.	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 Yoshida T, Nakajima H, Takahashi S, Kakizuka A, Imamura H.	4. 巻 4
2. 論文標題 OLive: A Genetically Encoded Fluorescent Biosensor for Quantitative Imaging of Branched-Chain Amino Acid Levels inside Single Living Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Sens.	6. 最初と最後の頁 3333-3342.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssensors.9b02067.	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 Nie X, Kitaoka S, Shinohara M, Kakizuka A, Narumiya S, Furuyashiki T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Roles of Toll-like receptor 2/4, monoacylglycerol lipase, and cyclooxygenase in social defeat stress-induced prostaglandin E2 synthesis in the brain and their behavioral relevance.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 17548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-54082-5.	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 Ide Y, Horie T, Saito N, Watanabe S, Otani C, Miyasaka Y, Kuwabara Y, Nishino T, Nakao T, Nishiga M, Nishi H, Nakashima Y, Nakazeki F, Koyama S, Kimura M, Tsuji S, Rodriguez RR, Xu S, Yamasaki T, Watanabe T, Yamamoto M, Yanagita M, Kimura T, Kakizuka A, Ono K.	4. 巻 4
2. 論文標題 Cardioprotective Effects of VCP Modulator KUS121 in Murine and Porcine Models of Myocardial Infarction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JACC Basic Transl Sci.	6. 最初と最後の頁 701-714.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2019.06.001	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 Tan YH, Shudo T, Yoshida T, Sugiyama Y, Si JY, Tsukano C, Takemoto Y, Kakizuka A.	4. 巻 24
2. 論文標題 Ellagic acid, extracted from Sanguisorba officinalis, induces G1 arrest by modulating PTEN activity in B16F10 melanoma cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes Cells.	6. 最初と最後の頁 688-704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12719.	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 H, Maki T, Yasuda K, Kishida N, Sasaoka N, Takagi Y, Kakizuka A, Takahashi R.	4. 巻 9
2. 論文標題 KUS121, a valosin-containing protein modulator, attenuates ischemic stroke via preventing ATP depletion.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47993-w.	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 Sugiyama Y, Shudo T, Hosokawa S, Watanabe A, Nakano M, Kakizuka A.	4. 巻 24
2. 論文標題 Emodin, as a mitochondrial uncoupler, induces strong decreases in adenosine triphosphate (ATP) levels and proliferation of B16F10 cells, owing to their poor glycolytic reserve.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes Cells.	6. 最初と最後の頁 569-584.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12712.	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 1.Hata Y, Date R, Fujimoto D, Ikeda HO, Umemoto S, Kanki T, Nishiguchi Y, Mizumoto T, Hayata M, Kakizoe Y, Izumi Y, Kakizuka A, Mukoyama M, Kuwabara T.	4. 巻 322
2. 論文標題 A novel VCP modulator KUS121 exerts renoprotective effects in ischemia- reperfusion injury with retaining ATP and restoring ERAD-processing capacity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Physiol Renal Physiol.	6. 最初と最後の頁 F577-F586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00392.2021	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 Iwai S, Ikeda HO, Mera H, Nishitani K, Saito M, Tsujikawa A, Kakizuka A.	4. 巻 11
2. 論文標題 KUS121 attenuates the progression of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 15651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021- 95173-6.	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 Ogor P, Yoshida T, Koike M, Kakizuka A.	4. 巻 26
2. 論文標題 VCP relocalization limits mitochondrial activity, GSH depletion and ferroptosis during starvation in PC3 prostate cancer cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes Cells.	6. 最初と最後の頁 570-582.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc. 12872.	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3件(うち招待講演 2件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 垣塚 彰
2. 発表標題 夢の途中：難治性疾患の治療を目指して
3. 学会等名 「臓器線維症の病態解明と新たな診断・予防・治療法開発のための拠点形成」セミナー(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akira Kakizuka
2. 発表標題 Challenges to cure incurable diseases
3. 学会等名 The 21st symposium of Kyoto University, Graduate School of Biostudies. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 垣塚 彰
2. 発表標題 新規創薬標的としての細胞内主要ATPase, VCP
3. 学会等名 金沢大学神経内科 Neuroscience セミナー
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計8件

産業財産権の名称 腎臓保護用の組成物	発明者 垣塚彰、池田華子、 栗原孝成	権利者 国立大学法人京 都大学、国立大 学法人熊本大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-194628	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 軟骨保護用の医薬組成物	発明者 垣塚彰、西谷鉦江 平、池田華子、他4 名	権利者 国立大学法人京 都大学、京都創 薬株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/039896	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 整体から分離された組織を保護するための組成物	発明者 垣塚彰、池口良輔、 松田秀一、西谷幸 平、吉本光一、池田	権利者 国立大学法人京 都大学、京都創 薬株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-005761	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 角膜保護の組成物	発明者 垣塚彰、池田華子、 木下茂、他4名	権利者 国立大学法人京 都大学、京都府 公立大学法人、
産業財産権の種類、番号 特許、18893697.5 (EU)	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 皮膚組成の異常を改善するための組成物	発明者 垣塚彰、吉田有希、 椋島健治、渋谷倫太 郎、坂本美佳	権利者 国立大学法人京 都大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-076617	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 軟骨保護用の医薬組成物	発明者 垣塚彰、西谷鉦江平、池田華子、他4名	権利者 国立大学法人京都大学、株式会社京都創薬研究
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-193329	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 脳梗塞の処置用の医薬組成物	発明者 垣塚彰、木下久徳、眞木崇州、高橋良輔	権利者 国立大学法人京都大学
産業財産権の種類、番号 特許、PTC/JP2019/029844	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 心筋細胞の保護用の医薬組成物	発明者 垣塚彰、尾野巨、堀江貴裕、井手裕也、斉藤成達、木村剛	権利者 国立大学法人京都大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/016083	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>京大開発の薬剤「KUS121」の変形性膝関節症への効果を確認 https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2020-12-17-1 京都大学大学院生命科学研究科高次生体統御学ホームページ http://www.funcbiol.lif.kyoto-u.ac.jp/</p>
--

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
研究協力者	小池 雅昭 (KOIKE MASA AKI)		
研究協力者	池田 華子 (IKEDA HANAKO)		
研究協力者	吉田 有希 (YOSHIDA TOMOKI)		

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	オゴール プロミス (OGOR PROMISE)		

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