

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00510

研究課題名(和文) 自己免疫性IgA腎症モデルマウスを用いた病原性記憶B細胞の役割と制御方法の探究

研究課題名(英文) A study of pathogenic B-cell memory function and its regulation using an autoimmune IgA nephropathy mouse model

研究代表者

北村 大介 (Kitamura, Daisuke)

東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・教授

研究者番号：70204914

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,800,000円

研究成果の概要(和文)：IgA腎症(IgAN)モデルgddYマウスおよびIgAN患者の血清に糸球体メサンギウム細胞内タンパクに結合するIgA自己抗体を見出した。また、gddYマウス腎臓に蓄積したIgA型形質芽細胞由来のIgAは細胞超変異を有し、メサンギウム細胞の表面に結合し、自己抗原とgddYマウス口腔内細菌に交差反応を示した。さらに、抗生剤投与により形質芽細胞の蓄積と自己抗体産生、腎症状が抑制された。本研究から、特定の口腔内常在細菌に感作されたB細胞がIgA型記憶B細胞となり、メサンギウム抗原に反応するIgAを産生する形質芽細胞を持続的に供給すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自己免疫疾患の主な原因の1つである自己抗体の産生機序は不明である。しかし近年、B細胞除去療法の結果より、記憶B細胞の継続的な活性化が自己抗体の長期産生に関わっていること、また、記憶B細胞の抗原提示・エフェクター機能が病因として注目されている。本研究では、このような病原性記憶B細胞に焦点を当て、自己免疫疾患の病態における記憶B細胞の産生機構、その役割や作用機序を明らかにし、病原性記憶B細胞を標的とした免疫制御方法を見出すことを目的とした。この成果は、自然抗体や制御性B細胞を損なうことのない、免疫病の新たな原因療法の創出に繋がると期待される。

研究成果の概要(英文)：We studied the mechanisms how auto-antibodies are generated in autoimmune diseases using gddY mice, a model of IgA nephropathy (IgAN). Sera of gddY mice and IgAN patients contained IgAs that bind to glomerular mesangium, and we identified II-spectrin as a self-antigen for these IgAs. Although II-spectrin is normally present inner plasma membrane, it was exposed on the surface of mesangial cells. IgA+ plasmablasts were accumulated in the kidneys of gddY mice and monoclonal antibodies from these cells bound to II-spectrin and another self-antigen on the mesangial cells as well as commensal bacteria in the oral cavity of gddY mice. Administration of antibiotics mixture to gddY mice reduced the plasmablast accumulation and autoantibodies, and ameliorated the IgAN symptoms. These data suggest that particular oral bacteria primed B cells to induce immune response, generating IgA+ memory B cells that continuously provide plasmablasts producing anti-mesangial IgA autoantibodies.

研究分野：免疫学

キーワード：自己免疫疾患 自己抗体 記憶B細胞 IgA腎症

1. 研究開始当初の背景

免疫記憶は古くから免疫学の中心命題であったが、今なお多くの謎が残されている。外来抗原を認識したナイーブ (IgM⁺) B 細胞は、ヘルパー T (Th) 細胞から CD40L や IL-4 等の刺激を受けて活性化・増殖すると同時に、一部はクラススイッチを起こして IgG や IgA を発現する。その後、一部は短命の形質細胞となり抗体を産生するが、他の B 細胞は濾胞 Th 細胞から CD40L や IL-21 等の刺激を受けて増殖し胚中心を形成する。胚中心 B 細胞では抗原受容体 V 領域に変異 (体細胞超変異; Somatic hypermutation: SHM) が起こり、その結果、抗原親和性が向上した B 細胞が選択され、記憶 B 細胞か長期生存形質細胞へと分化する。これらの記憶細胞はヒトでは数十年間も生存する。再侵入した抗原を認識した記憶 B 細胞は記憶 Th 細胞からの刺激を受けて増殖し、形質細胞に分化して大量の高親和性抗体を産生する (リコール応答)、一部は再び胚中心 B 細胞となり、親和性成熟を経て記憶 B 細胞を再生する。こうした一連の液性免疫応答を T 細胞依存性免疫応答と呼ぶ。

このように外来抗原に対する液性免疫応答のメカニズムについては、膨大な研究により理解が進んでいる。しかし、自己免疫疾患や慢性アレルギーなどの免疫病における液性免疫応答のプロセスはほとんど分かっていない。自己抗体が主因である自己免疫疾患については、自己寛容により不応化 (アナジー) 状態に陥った自己反応性あるいは多反応性の B 細胞が、感染等により非特異的に、あるいは交差反応により活性化されて抗体産生に至るといった仮説が提唱されている。しかし、そのような B 細胞がどういう機序で誘導されるのかは分かっていない。

近年、種々の自己免疫疾患の治療薬として B 細胞表面分子に対するモノクローナル抗体の臨床研究が盛んに行われている。中でも、B 細胞マーカーである CD20 に対する抗体 (特にリツキシマブ) による治療研究が最も進んでおり、この抗体による B 細胞除去療法が多発性硬化症 (MS)、リウマチ性関節炎 (RA)、1 型糖尿病 (T1D)、天疱瘡、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) などで成果を挙げている (*Front. Immunol.* 9:622, 2018)。これらの疾患では特徴的な自己抗体が産生され、RA では抗シトルリン化タンパク抗体が、天疱瘡ではデスマグレインに対する抗体が、GPA では抗好中球細胞質抗体が知られている。MS や T1D のように主に T 細胞がエフェクターであるとされていた自己免疫疾患においても、近年、抗アクアポリン 4 抗体や種々の膵島関連自己抗体が病因として重視されている。このように、B 細胞は従来考えられていた以上に免疫病の病態形成に深く関わっていることが明らかになり、免疫病治療の基本概念にパラダイムシフトを起こしつつある。

抗体を産生する形質細胞・形質芽細胞には CD20 が発現していないので、抗 CD20 抗体投与により血中自己抗体価が低下することは、自己抗体を産生する短命の形質 (芽) 細胞が CD20 陽性 B 細胞から常に産生されていることを意味する。ナイーブ B 細胞から同一の自己抗原特異的抗体を産生する形質 (芽) 細胞が継続的に新たに産生されるとは考え難いので、自己抗原反応性の記憶 B 細胞から継続的に短命の形質 (芽) 細胞が供給され、同一の自己抗体が長期に維持されていると思われる (*Dermatol. Res. Pract.* 2010: 321950, 2010; *J. Clin. Invest.* 122:1393, 2012; *Front. Immunol.* 9:622, 2018)。実際、患者血中に SHM を経たクローン性の自己抗体を産生する形質芽細胞が増加することが報告されている (*PLoS One* 8: e83036, 2013; *Arthritis Rheumatol.* 68:614, 2016)。また、最近、MS において脳内に移行する自己反応性 Th1 細胞の末梢における自然増殖を B 細胞が HLA-DR を介して促進していることが報告された (*Cell* 175:1, 2018)。記憶 B 細胞は MHC-II を高発現していることから、自己反応性記憶 B 細胞は交差性ペプチドを Th 細胞に提示してヘルプを受け、増殖・分化して自己抗体を産生し得ると考えられる。さらに私達は、マウスの T 細胞依存性免疫応答実験にて記憶 B 細胞が IL-9 を産生することを見出した (*Nat. Immunol.* 19:1025-1034, 2018)。このように記憶 B 細胞はサイトカインを産生するエフェクター機能を有しており、それが自己免疫疾患において病原性に関与している可能性がある。

2. 研究の目的

上述のように記憶 B 細胞は免疫病の病態に深く関わっていると思われ、こうした病原性記憶 B 細胞を除去することは有効な原因療法として期待される。しかし、全記憶 B 細胞除去による無免疫状態を避けるためには、自己抗原に結合する抗原受容体を標的とした特異的な記憶 B 細胞の除去が望ましい。また、私たちが明らかにしてきた記憶 B 細胞の特性を利用すれば、記憶 B 細胞を除去するのではなく一時的に不活性化することにより、有益な免疫記憶は維持しつつ自己抗体産生を抑制することが可能であると考えられる。こうした観点から、本研究では、自己抗体を特徴とする新たな自己免疫疾患モデルマウスを用いて、自己反応性記憶 B 細胞の同定とその自己免疫疾患病態形成における役割の検証、そのような病原性記憶 B 細胞の産生機構、特性・局在とその制御機構を解明し、そこから、病原性記憶 B 細胞のみを標的とする免疫制御法を見出したい。

SLE モデルとして NZB/W F1 マウスが代表格であるが、このマウスは発症が比較的遅く、また、種々の臓器・組織に対する多様な自己抗体が特徴で、自己反応性記憶 B 細胞クローンの特定・解析が難しいと思われる。また、Fas やそのリガンドの変異マウスである MRL/lpr や C3H/gld は T 細胞や B 細胞のアポトーシスの欠陥による末梢性自己寛容の定常的破綻が原因であり、一

一般的な自己免疫疾患の病因モデルとは言い難い。そこで本研究では、早期に発症し、腎糸球体という限定的組織に対する自己抗体を産生する、IgA 腎症モデルである gddY マウスを用いた。gddY マウスは、クローズドコロニーの ddY マウスから、IgA 腎症を比較的若齢で発症した個体を選択的に 20 代以上交配して確立された系統で、IgA 腎症の発症率が 8 週齢で 100%である (順天堂大医、鈴木ら: *J. Am. Soc. Nephrol.* 23:1364, 2012)。IgA 腎症は罹患率が最も高い原発性慢性糸球体腎炎で、その約 40%が末期腎不全に至る。糸球体メサンギウムへの IgA の沈着を特徴とし、血清 IgA、特に糖鎖修飾異常 IgA1 が増加し、IgG や補体とともに糸球体に沈着することが多い。しかし、この IgA が認識する抗原は調べられていなかった。

私たちは、多くの gddY マウスの血清 IgA が免疫染色にて正常マウスの腎糸球体に結合し、ウェスタンブロット (WB) にて糸球体のいくつかの蛋白に結合することを見出した。そして、質量分析によりこの血清 IgA が結合した 250 kD 超の蛋白が β II-spectrin および α II-spectrin であることを同定した。 β II-spectrin は長い紐状のタンパクで、ほとんどの有核細胞に発現し、 α II-spectrin と共に細胞膜の内側でメッシュワーク構造を形成する。また、遺伝子導入細胞を用いた WB により多くの gddY マウスの血清 IgA が β II-spectrin を、またその一部が α II-spectrin を認識することを確認した。また、gddY マウスの腎臓に IgA 陽性の形質芽細胞が加齢とともに増加し、この細胞の培養上清中の IgA は糸球体蛋白および β II-spectrin に結合した (二瓶ら、*Science Advances* 2023, 9:eadd6734)。そして、マウスへの抗生剤投与によりこの形質芽細胞は消失し、それに伴い、自己抗体および尿タンパク量が低減した。

以上より、糸球体に結合する IgA 自己抗体が gddY マウスにおける IgA 腎症の病態形成に重要であり、その自己抗体の少なくとも一部は常在細菌に依存して形成される短命の形質芽細胞から産生されると考えられた。よって、gddY マウスは病原性記憶 B 細胞が病因と考えられる自己免疫疾患の研究モデルとして相応しいと考えられた。また、自己抗体による病変が腎糸球体に限定され、比較的早期に全個体で発症し、その発症が腎機能障害として容易に検出できるという、他の自己免疫疾患モデルマウスと比べてよりシンプルな in vivo の実験系となり、結果の解釈がより明確であるという利点がある。

3. 研究の方法

gddY マウスおよびヒト IgAN 患者血清中の抗 β II-spectrin IgA 抗体を ELISA で測定する。gddY マウスおよび対照群に様々な方法で介入した後、記憶 B 細胞や T 細胞が IgA 自己抗体産生および病態形成に必要であるかについて、血中の抗糸球体 IgA 自己抗体測定 (WB、腎組織免疫染色)、尿蛋白量測定、糸球体への IgA 沈着とメサンギウム増殖の組織学的解析を行う。また、自己抗原テトラマーを作成し、種々のリンパ組織や腎臓に自己抗原特異的な記憶 B 細胞が存在することを証明する。IgA 型形質芽細胞と記憶 B 細胞の個々の細胞から、発現する IgH/L 鎖 V 領域遺伝子を単離し、リコンビナント抗体を作成し、メサンギウム細胞や自己タンパクに対する反応性を解析する。また、その中で自己反応性の IgA を正常マウスの投与し、in vivo での糸球体への結合性、蛋白尿や糸球体病変の誘導について調べる。さらに、自己抗原である β II-spectrin をアジュバントとともに免疫し、IgA 自己抗体の産生と腎病変について解析する。上記リコンビナント抗体が認識する共生細菌を gddY マウスの腸内や口腔内から単離・同定し、同定した自己抗原との交差反応性について調べる。

4. 研究成果

(1) gddY マウスの腎臓の尿細管間質に IgA 陽性形質芽細胞が蓄積していたが、ヒト IgAN 患者の腎臓生検標本でも尿細管間質に IgA 陽性形質(芽)細胞が蓄積していることを組織学的に証明した。また、IgAN 患者血清にも β II-spectrin に結合する IgA1 が存在することを WB で証明し、さらに、ELISA により、IgAN 患者のうち約 36%が血清に β II-spectrin に対する IgA を有していることも明らかにした。この血清抗 β II-spectrin IgA 抗体が高値のグループは低値のグループと比較して、腎病変の予後不良を示す IgA/C3 比が高いことも見出した。したがって、 β II-spectrin は IgAN の鑑別診断および予後予測の非侵襲的マーカーとして有用である可能性が示された。

(2) gddY マウス腎臓の形質芽細胞シングルセルから単離した IgA 遺伝子 H・L 鎖の V 領域には比較的多数の SHM が蓄積しており、一部は同一の VDJ 配列を使用していた。このことから、この抗体を産生する形質芽細胞は T 細胞依存性の一次応答によって、クローン増殖と SHM および親和性選択を経て形成された記憶 B 細胞から分化したものと考えられた。

(3) 上記(2)の IgA 遺伝子をリコンビナント抗体(rIgA)として作製し、それらの一部がメサンギウム初代培養細胞に結合することをフローサイトメトリ (FCM) で示し、WB と ELISA で β II-spectrin に結合することを見出した。さらに、糸球体の細胞を単離・染色し FCM で解析したところ、一部の rIgA が血管内皮細胞や足細胞には結合せず、メサンギウム細胞のみに、その細胞表面に結合することを見出した。市販の抗 β II-spectrin 抗体でも同様にメサンギウム細胞のみが染色された。また、HEK293T 細胞株に導入して発現させた FLAG - β II-spectrin も細胞表面に発現し、上記 rIgA および FLAG タグに対する抗体で検出されることを示した。HEK293T 細胞内在性の β II-spectrin も細胞表面に表出していることが分かった。さらに、上記の rIgA を AID 欠損マウス (内在性 IgA が皆無) の静脈から注入し、2 時間後に腎臓を免疫蛍光染色で解析し

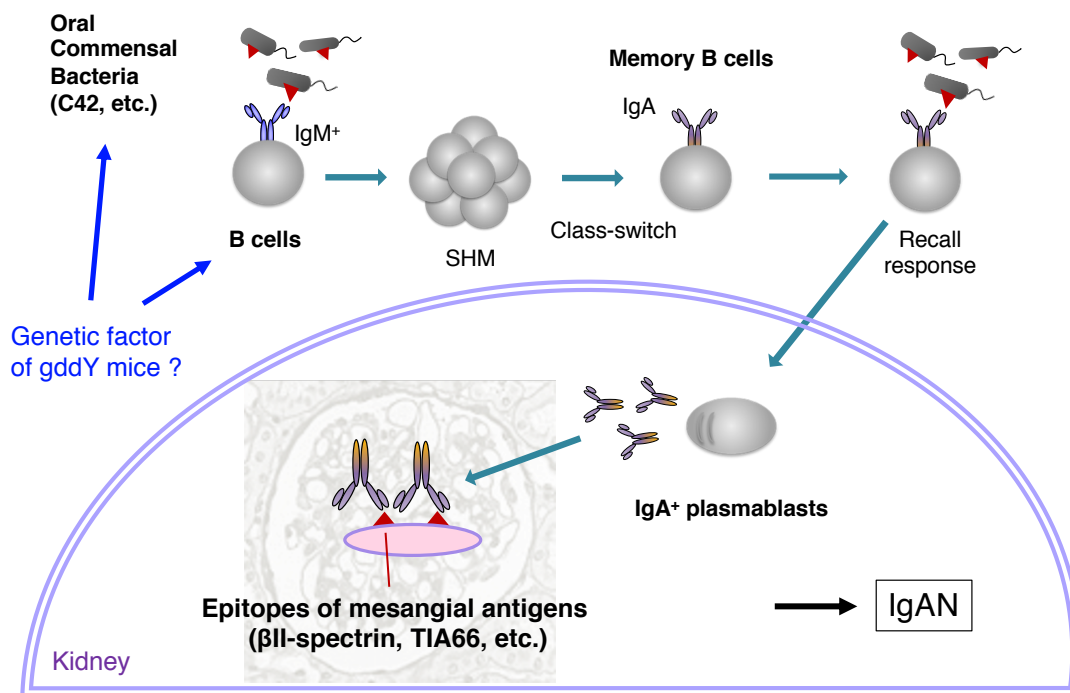
たところ、個体内で腎系球体のメサンギウム領域に結合することが示された。以上より、gddY マウスが産生する IgA の一部は自己抗原である β II-spectrin を標的としてメサンギウム細胞表面に結合することを明らかにした。

(4) gddY マウスに抗 CD4 抗体を投与し、腎臓および所属リンパ節から CD4 陽性 T 細胞がほぼ完全に除去されたことを確認したが、尿中アルブミン量や BUN、糸球体のメサンギウム増殖に有意な変化は見られなかった。同様に、gddY マウスに抗 ICOSL 抗体を投与して、腎臓所属リンパ節や脾臓から Tfh 細胞および胚中心 B 細胞が除去されたことを確認したが、尿中アルブミン量に有意な変化は見られなかった。よって、CD4 陽性 T 細胞や胚中心は gddY マウスにおける IgAN の発症には必要でないと考えられた。一方、抗 CD20 抗体を投与したが、尿中アルブミン量および BUN に有意な変化は起こらなかった。しかし、腎臓の B 細胞はほとんど除去されず残っていたので、記憶 B 細胞の発症への関与は評価できなかった。

(5) gddY マウスに抗生物質を投与して常在菌を除去すると、腎内の IgA 陽性形質芽細胞の減少だけでなく、尿タンパク、血清抗メサンギウム IgA 抗体も著しく減少した。また、gddY マウス血清 IgA および腎形質芽細胞由来の rIgA が gddY マウスの口腔内常在細菌に結合することを見出した。これらの IgA は腸内細菌には結合せず、Balb/c マウスの口腔内細菌にも結合しなかった。さらに、腎内の IgA 陽性形質芽細胞由来の別のリコンビナント抗体(rAb#66)が認識する自己抗原を新たに同定し (TIA66 と仮称)、gddY マウス血清 IgA が高頻度に TIA66 に結合すること、TIA66 はメサンギウム細胞表面に存在することを示した。さらに、rAb #66 が認識する新規の口腔内細菌を単離し(C42 と仮称)、rAb #66 のこの細菌への結合が TIA66 により競合的に阻害されることを示した。また、TIA66 タンパク内の rAb #66 が認識する部位を決定した。

(6) TIA66 のテトラマーを作成し、それを用いて、gddY マウスの腎臓リンパ節、顎下リンパ節に TIA66 を認識する IgA 陽性記憶 B 細胞が存在することを示した。

以上の結果から、腎内 IgA 型形質芽細胞は短命であり、常在細菌に対しリコール応答した記憶 B 細胞から常に新たに形成され、メサンギウム細胞表面の自己抗原と交差反応する IgA 型自己抗体を産生すると考えられた。また、口腔内の特定の常在細菌に感作された B 細胞がクローン増殖と SHM、クラススイッチを経て IgA 型記憶 B 細胞となり、IgA 型形質芽細胞の継続的な供給源となっていると考えられた (下図)。しかし、この免疫応答は CD4 陽性 T 細胞や胚中心反応を必要とせず、外来抗原に対する典型的な T 細胞依存性免疫応答とは大きく異なる機序で起こると推察される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Nihei Y, Higashiyama M, Miyauchi K, Haniuda K, Suzuki Y, Kubo M, Kitamura D.	4. 巻 -
2. 論文標題 Subcutaneous immunization with zymosan generates mucosal IgA-eliciting memory and protects mice from heterologous influenza virus infection.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International 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) 10.1093/intimm/dxad013	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 K, Haniuda K, Fukao S, Kitamura D.	4. 巻 35
2. 論文標題 B-cell-intrinsic DNase1L3 is essential for T-cell-independent type-II response in mice.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 275-286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxad001	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 Nihei, Y., Haniuda, K., Higashiyama, M., Asami, S., Iwasaki, H., Fukao, Y., Nakayama, M, Suzuki H, Kikkawa M, Kazuno S, Miura Y, Suzuki Y, Kitamura D.	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of IgA autoantibodies targeting mesangial cells redefines the pathogenesis of IgA nephropathy.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	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) 10.1126/sciadv.add6734	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 Amano, S., Haniuda, K., Fukao, S., Aoki, H., Ueha, S., Kitamura, D.	4. 巻 210
2. 論文標題 Commensal bacteria and the lung environment are responsible for Th2-mediated memory yielding natural IgE in MyD88-deficient mice.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 959-972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2200888	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 Fukao, S., Haniuda, K., Tamaki, H. and Kitamura, D.	4. 巻 10
2. 論文標題 Protein kinase C is essential for the IgG response against T-cell-independent type 2 antigens and commensal bacteria.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e72116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.72116	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 Kitamura, D.	4. 巻 33
2. 論文標題 Mechanisms for the regulation of memory B-cell recall responses in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 791-796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxab042	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 Haniuda, K. and Kitamura, D.	4. 巻 70
2. 論文標題 Multi-faceted regulation of IgE production and humoral memory formation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 163-168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.11.002	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 Wang X., Asami, S. and Kitamura D.	4. 巻 16
2. 論文標題 A novel cancer immunotherapy using tumor-infiltrating B cells in the APCmin/+ mouse model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0245608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0245608	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 Haniuda, K., Fukao, S. and Kitamura, D.	4. 巻 33
2. 論文標題 Metabolic reprogramming induces germinal center B cell differentiation through Bcl6 locus remodeling.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108333	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 Kodama, T., Hasegawa, M., Sakamoto, Y., Haniuda, K. and Kitamura, D.	4. 巻 32
2. 論文標題 Ubiquitination of IgG1 cytoplasmic tail modulates B-cell signaling and activation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 385-395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa009	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3件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 北村大介
2. 発表標題 Pathogenic antibody production by microbiota in an IgA nephropathy mouse model.
3. 学会等名 5th Symposium of the International Immunological Memory and Vaccine Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北村大介、二瓶義人、東山瑞希、岩崎裕幸、久斗陸、羽生田圭、鈴木祐介
2. 発表標題 IgA腎症におけるIgA自己抗体産生
3. 学会等名 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北村大介
2. 発表標題 B細胞におけるIgE産生制御
3. 学会等名 第7回総合アレルギー講習会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 IgA腎症に関連する自己抗体	発明者 北村大介, 鈴木祐介, 二瓶義人	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/044409	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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