

令和 3 年 5 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02615

研究課題名(和文)細胞膜におけるリン脂質の膜動態の分子基盤とその生理・病態的意義の解明

研究課題名(英文)Molecular basis for membrane dynamics of phospholipids and its physiology &amp; pathology

研究代表者

瀬川 勝盛 (Segawa, Katsumori)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任准教授(常勤)

研究者番号：20542971

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)：生物膜は、非対称に分布するリン脂質の二重層で構成される。例えば、細胞膜のホスファチジルセリン(PS)やホスファチジルエタノールアミンは内層に限局する。この定常状態におけるリン脂質の非対称的な分布は、リン脂質の脂質二重層間、オルガネラ間におけるダイナミックな“動き”の動的平衡状態として樹立・維持される。しかし、細胞が、何のために、そしてどのようにリン脂質の動的平衡を制御し、生物膜の非対称性を維持しているのか、そのメカニズムの大部分が不明である。本研究では、リン脂質フリッパーゼを中心としたPSの非対称分布の分子機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本基盤研究により、細胞膜PSの非対称分布は、P4型ATPaseファミリーに属するフリッパーゼ、ATP11AとATP11Cにより維持されていることが明らかとなった。ATP11AとATP11Cは生理学・病態学的にも重要であった。ATP11A欠損マウスは胎生致死であり、ATP11C欠損マウスは生後にB細胞減少症、貧血、胆汁うっ滞症、難産などさまざまな病態を示す。また、ヒトにおいてもこれらのフリッパーゼに変異をもつ、重篤な疾患をしめす患者を見出した。本研究成果は、これらの疾患の病態の理解に貢献できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Biological membranes are composed of asymmetrically distributed phospholipid bilayers. For example, phosphatidylserine (PS) and phosphatidylethanolamine in cell membranes are localized in its inner leaflet. This asymmetric distribution of phospholipids is established and maintained by a dynamic equilibrium state of translocations of phospholipids across the lipid bilayers or between organelles. However, the mechanisms by which cells control this equilibrium of phospholipids and maintain the asymmetry of biological membranes are largely unknown. In this study, we elucidated the molecular mechanisms of the asymmetric distribution of PS, mainly regulated by phospholipid flippases.

研究分野：生化学・分子遺伝学

キーワード：細胞膜 リン脂質 フリッパーゼ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

真核細胞の細胞膜において PtdSer は非対称的に分布する。これまで、PtdSer を生体膜の外層から内層へ移層する“フリッパーゼ”が PtdSer の非対称性を樹立すると考えられてきた。実際、ヒトやマウスの細胞の細胞膜では、PtdSer を外層から内層へ移層する強い活性 (フリッパーゼ活性) が検出されるが、その分子実体は長らく不明であった。さらに、PtdSer の露出の際、フリッパーゼが不活性化されると考えられてきたが、そのメカニズムも不明であった。申請者はこれまでに、ヒト細胞に発現する細胞膜フリッパーゼとして P4 型 ATPase ファミリー (P4-ATPase) に属する ATP11A と ATP11C を同定し、これらの分子がアポトーシス時にカスパーゼにより切断・不活性化されること、その切断・不活性化がアポトーシス細胞の PtdSer の露出に必須であること、カルシウムにより ATPase 活性が阻害されることを示した。ATP11A と ATP11C は、ヒト・マウスの組織でコピキタスに発現した。また、ヒト P4-ATPase のうち ATP11A と ATP11C 以外に、ATP8A2 も細胞膜フリッパーゼとして作用するが、ATP8A2 は脳や精巣に局限し特異的な機能を担う可能性を示唆した。

ATP11A と ATP11C は、P4-ATPase ファミリーに属する 10 回膜貫通型タンパク質であり、P4-ATPase に共通のサブユニットである CDC50A と複合体を形成することで細胞膜に移行し、PtdSer を外層から内層に移層する。実際、CRISPR-Cas9 法を用いて ATP11A と ATP11C を二重欠損させた血球系の細胞株では、細胞膜におけるフリッパーゼ活性が全く検出されない。しかし、フリッパーゼ活性が全く検出されないにもかかわらず、ATP11A と ATP11C を二重欠損した細胞は PtdSer を露出しなかった。この結果は、細胞膜フリッパーゼがなくとも、定常状態における PtdSer の非対称性が樹立されることを示した。では、この細胞は、ATP11A-ATP11C を用いず、どのように PtdSer の非対称性を樹立しているのであろうか。また、なぜ哺乳類細胞は細胞膜フリッパーゼを必要とするのであろうか。実際、酵母は、細胞膜にのみ局限して PtdSer を移層するフリッパーゼを持たない。つまり、進化の過程で、細胞膜で PtdSer を積極的に移層する必要があり、細胞膜に局限する PtdSer-フリッパーゼを獲得したと考えられる。事実、細胞膜フリッパーゼを欠損したマウスは、多様かつ重篤な表現系を示す。ATP11C 欠損マウスは、B 細胞が特異的に消失し、胆汁うっ滞、貧血、難産など多様な病態を示す。しかし、その疾患発症メカニズムは明らかでない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、哺乳類細胞の細胞膜における PtdSer の非対称的分布のメカニズムの解明、および、細胞膜フリッパーゼの生理・病態学的意義の解明である。

### 3. 研究の方法

#### 哺乳類細胞の細胞膜における PtdSer の非対称的分布のメカニズムの解明

ヒトにおける P4-ATPase ファミリーは、14 種類のメンバーで構成され、細胞での局在から二つに分類できる。すなわち、細胞膜に局在するメンバーと細胞内に局在するメンバーである。細胞膜に局在するメンバーのうち、PtdSer-フリッパーゼ活性をもつメンバーは ATP8A2、ATP11A と ATP11C であり、他のメンバーに同様の性質は無い。一方、ATP8A1 は主にトランスゴルジネットワークやエンドソームに局在し、フリッパーゼ活性をもつと報告されている。この結果は、細胞内膜系に局在し PtdSer を移層する活性をもつメンバーが、細胞膜における PtdSer の非対称的分布に關与する可能性を示唆している。すなわち、哺乳類細胞では、細胞膜フリッパーゼと細

胞内膜系のフリッパーゼの両者により、細胞膜の PtdSer の非対称性が樹立されることが想定された。そこで、細胞内膜系に局在する P4-ATPase (ATP8A1, ATP9A, ATP9B, ATP10B, ATP11B)に FLAG タグを付加し、HEK293T 細胞に発現させ、抗 FLAG 抗体を用いて精製、試験管内で PtdSer を基質とした ATPase 活性を評価することで、細胞内膜系で PtdSer を移層する活性をもつメンバーの同定を目指した。細胞内膜系に局在するフリッパーゼが同定できれば、それらのメンバーを野生型および細胞膜フリッパーゼ二重欠損 (ATP11A-ATP11C 二重欠損) の遺伝背景において、CRISPR/Cas9 法により欠損させ、定常状態で PtdSer を露出するかを、PtdSer 結合タンパク質を用いて解析する。

#### 細胞膜フリッパーゼの生理・病態的意義の解明

ATP11C 欠損マウスは、B 細胞欠損症、胆汁うっ滞、貧血、難産などの病態を示し、ATP11A 欠損マウスは、胎生致死となる。ATP11A と ATP11C 遺伝子は全身性に発現しているが、細胞レベルではその発現形式が異なる。Real-time RT-PCR 法により、ATP11A と ATP11C の遺伝子発現を解析した結果、多くの細胞種は ATP11A と ATP11C を共に同程度発現していたが、B 細胞の前駆細胞、肝細胞は ATP11A を発現せず、ATP11C のみを発現していた。赤血球においても、ATP11A の遺伝子発現は、分化・成熟が進むにつれ著しく減少する。B 細胞、肝細胞、赤血球は、ATP11C 欠損マウスで表現系を示す細胞であり、ATP11A-ATP11C 二重欠損状態になった細胞が障害を受ける可能性が考えられた。本基盤研究では、主に ATP11C 欠損マウスを主に解析し、その病態を明らかにすることを目指した。

## 4 . 研究成果

#### 哺乳類細胞の細胞膜における PtdSer の非対称的分布のメカニズムの解明

研究方法に記載のとおり、細胞内膜系に局在する P4-ATPase (ATP8A1, ATP9A, ATP9B, ATP10B, ATP11B)に FLAG タグを付加し、HEK293 細胞に発現させ、抗 FLAG 抗体を用いて精製した。精製した P4-ATPase 複合体を、試験管内で PtdSer と反応させ、PtdSer 駆動性の ATPase 活性を評価した。その結果、ATP8A1 と ATP11B は PtdSer に応答し、ATPase 活性を強く上昇させた。他のメンバーに PtdSer 依存的な ATPase 活性の上昇は検出されなかった。これらの結果から、細胞膜では ATP11A, ATP11C, ATP8A2 が、細胞内オルガネラでは ATP11B と ATP8A1 が PtdSer の非対称性を制御していることが示唆された。

WR19L マウス T リンホーマ細胞株は、ATP8A1, ATP8B2, ATP8B4, ATP9A, ATP9B, ATP11A, ATP11B, ATP11C を発現する。この T リンホーマ株の細胞膜フリッパーゼ二重欠損 (ATP11A-ATP11C 欠損) の遺伝背景において、細胞内膜系フリッパーゼである ATP8A1 と ATP11B を CRISPR/Cas9 法により欠損させ、ATP11A-ATP11C-ATP8A1-ATP11B 四重欠損細胞を作製した。この四重欠損細胞は、通常の培養条件において、野生型と同様によく増殖した。四重欠損細胞が定常状態において PtdSer を露出しているかを解析した結果、この変異細胞が PtdSer を露出せず、細胞膜の PtdSer の非対称性を樹立していることが明らかとなった。この結果は、細胞膜と細胞内膜系の P4-ATPase (ATP11A, ATP11C, ATP8A1, ATP11B)がなくとも、PtdSer の非対称分布を構築できることを示唆した。現在、この四重欠損細胞における PtdSer の膜動態に異常や変化がないかを解析している。一方、四重欠損細胞が依然として PtdSer の非対称性を樹立しているため、この変異細胞を用いて CRISPR/Cas9 法による機能スクリーニングを行った。具体的に、

四重欠損細胞に、約 21000 の遺伝子を標的にした CRISPR/Cas9 sgRNA を組み込んだウイルスを感染させ、細胞表面に PtdSer を露出した変異細胞を、PtdSer 結合タンパク質を用いてフローサイトメトリーにより分取した。その結果、定常状態で PtdSer を露出する変異細胞が出現し、その単離に成功した。現在、この定常状態で PtdSer を露出する変異細胞において、どの遺伝子が破壊されているのかを次世代シーケンスで解析している。

#### 細胞膜フリッパーゼの生理・病態的意義の解明

ATP11C を欠損したマウスは、B 細胞欠損症、肝内胆汁うっ滞、貧血、難産などの病態を示し、最近、ヒトの貧血患者においても ATP11C の変異が同定された。しかし、ATP11C の欠損がどのようにこれらの病態を惹起するのか、そのメカニズムは不明であった。そこで、最も重篤な表現系の一つである B 細胞欠損症に注目し、その分子メカニズムの解明を試みた。これまでに、ATP11C 欠損マウスの骨髄における pre B 細胞、immature B 細胞と mature B 細胞および末梢血中の B 細胞の数が野生型の数%程度にまで激減していることが報告されており、筆者らもその結果を確認した。ATP11A と ATP11C は細胞膜において同等のフリッパーゼ活性をもち、ヒト・マウスともに全身の組織に発現する。そこで、野生型のマウス骨髄から各分化段階の B 細胞をセルソーターで分取し、ATP11A と ATP11C の遺伝子発現を RT-PCR 法を用いて解析した。その結果、ATP11C は B 細胞の分化過程で発現が維持されるが、ATP11A の遺伝子発現は pro B 細胞以降の細胞で消失していた。ATP11A-ATP11C 遺伝子二重欠損の影響を解析するため、CRISPR-Cas9 法を用いて WR19L 細胞株の ATP11A と ATP11C 遺伝子を破壊、二重欠損細胞を樹立して PtdSer の動態を解析した。定常状態において、変異細胞の細胞膜ではフリッパーゼ活性がほぼ検出されなかったが、PtdSer の非対称的な分布は樹立されていた。そこで、細胞内のカルシウム濃度をカルシウムイオノフォアで上昇・活性化させ、反応前後の PtdSer の膜動態を解析した。野生型の細胞は、イオノフォア処理により TMEM16F 依存的なスクランプリングを活性化、PtdSer を露出したが、薬剤を培養系から除くことで速やかに PtdSer を細胞膜の内層へ移層した。一方、変異細胞は、イオノフォアにより露出した PtdSer を反応収束後も露出しつづけた。つまり、細胞膜フリッパーゼの機能の一つは、断続的な PtdSer の露出を防ぐことにあることが明らかとなった。この結果と一致して、ATP11C 欠損マウスの骨髄に残存する前駆 B 細胞は、著しく細胞膜フリッパーゼ活性が減少し、かつ 40-50%の細胞が生きながらに PtdSer を露出していた

マクロファージは、アポトーシス細胞を PtdSer 依存的に貪食することで体内から除去する。また、死細胞だけでなく、フリッパーゼを完全に失うことで PtdSer を露出した T リンパ球系培養細胞も生きながらにマクロファージに貪食される。これらの知見は、ATP11C を欠損した B 細胞が骨髄中で PtdSer 依存的にマクロファージに貪食されること、この貪食が B 細胞欠損の原因である可能性を示唆した。マクロファージは、種々の PtdSer 認識分子を用いて死細胞を貪食する。例えば、腹腔常在性マクロファージは 1 型膜タンパク質の PtdSer 受容体である Tim4 と、受容体型チロシンキナーゼである MerTK や Axl を強く発現し、Tim4 で死細胞をマクロファージに結合させ、MerTK や Axl を介したチロシンリン酸化シグナルを効率よく伝達することで死細胞を貪食する。同様に、骨髄にも Tim4 および MerTK と Axl を強く発現するマクロファージが多く存在することを、抗体を用いた免疫染色法と、Grün らが報告した骨髄細胞の single-cell RNA シーケンスのデータセットを用いて確認した。そこで、MerTK や Axl のチロシンキナーゼ活性阻害剤である BMS-777607 をマウス腹腔に 1 日に 2 回、計 4 日間注射し、B 細胞欠損症が改善するかどうかを検討した。その結果、ATP11C 欠損マウス骨髄における pre-B 細胞と immature B 細胞

の減少が有意に改善し、野生型と同程度の数に回復することが明らかとなった。この結果を、マウスの遺伝子改変モデルでも確認した。ATP11C 欠損マウスと MerTK 欠損マウス、Axl 欠損マウス、あるいは MerTK-Axl 二重欠損マウスを交配させることで、ATP11C と MerTK-Axl の多重欠損マウスを作製し、骨髄の B 細胞をフローサイトメトリーで解析した。阻害剤の結果と同様に、ATP11C 遺伝子欠損による B 細胞数の減少は、MerTK と Axl の遺伝子欠損で段階的に回復し、MerTK-Axl の二重欠損により野生型と同程度にまで回復した。この pro B 細胞、pre B 細胞、および immature B 細胞の 40-50% が PtdSer を露出しており、骨髄内でマクロファージに認識・貪食されないことで細胞数が回復したと考えられた。実際、ATP11C-MerTK-Axl 三重欠損マウスの骨髄から単離した前駆 B 細胞は、培養ディッシュ上でマクロファージに PtdSer 依存的に貪食されること、この貪食は MerTK-Axl を二重欠損したマクロファージでは見られないことを確認した。また、ATP11C 欠損マウスの骨髄中には、貪食した細胞の分解産物を含むマクロファージが多く存在しており、活発に B 細胞を貪食していることが示唆された。まとめると、フリッパーゼを欠損した前駆 B 細胞が一過的に露出した PtdSer を内層へ戻すことができず、マクロファージに PtdSer 依存的に認識・貪食されることが B 細胞欠損の原因であると結論した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakanishi Hanayo, Nishizawa Tomohiro, Segawa Katsumori, Nureki Osamu, Fujiyoshi Yoshinori, Nagata Shigekazu, Abe Kazuhiro	4. 巻 32
2. 論文標題 Transport Cycle of Plasma Membrane Flippase ATP11C by Cryo-EM	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108208 ~ 108208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108208	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 Nagata Shigekazu, Segawa Katsumori	4. 巻 68
2. 論文標題 Sensing and clearance of apoptotic cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Immunology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.coi.2020.07.007	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 Nakanishi Hanayo, Irie Katsumasa, Segawa Katsumori, Hasegawa Kazuya, Fujiyoshi Yoshinori, Nagata Shigekazu, Abe Kazuhiro	4. 巻 295
2. 論文標題 Crystal structure of a human plasma membrane phospholipid flippase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 10180 ~ 10194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.014144	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 Ryoden Yuta, Fujii Toshihiro, Segawa Katsumori, Nagata Shigekazu	4. 巻 204
2. 論文標題 Functional Expression of the P2X7 ATP Receptor Requires Eros	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 559 ~ 568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1900448	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 Nagata Shigekazu, Sakuragi Takaharu, Segawa Katsumori	4. 巻 62
2. 論文標題 Flippase and scramblase for phosphatidylserine exposure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Opinion in Immunology	6. 最初と最後の頁 31 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.coi.2019.11.009	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 Takuma, Cheng Jinglei, Tatematsu Tsuyako, Ebata Aoi, Kamikawa Hiroki, Fujita Akikazu, Gyobu Sayuri, Segawa Katsumori, Arai Hiroyuki, Taguchi Tomohiko, Nagata Shigekazu, Fujimoto Toyoshi	4. 巻 116
2. 論文標題 Predominant localization of phosphatidylserine at the cytoplasmic leaflet of the ER, and its TMEM16K-dependent redistribution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 13368 ~ 13373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1822025116	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 Nishi Chihiro, Yanagihashi Yuichi, Segawa Katsumori, Nagata Shigekazu	4. 巻 294
2. 論文標題 MERTK tyrosine kinase receptor together with TIM4 phosphatidylserine receptor mediates distinct signal transduction pathways for efferocytosis and cell proliferation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 7221 ~ 7230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.006628	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 Segawa Katsumori, Yanagihashi Yuichi, Yamada Kyoko, Suzuki Chigure, Uchiyama Yasuo, Nagata Shigekazu	4. 巻 115
2. 論文標題 Phospholipid flippases enable precursor B cells to flee engulfment by macrophages	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 12212 ~ 12217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1814323115	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 Segawa Katsumori, Kurata Sachiko, Nagata Shigekazu	4. 巻 293
2. 論文標題 The CDC50A extracellular domain is required for forming a functional complex with and chaperoning phospholipid flippases to the plasma membrane	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 2172 ~ 2182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA117.000289	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 瀬川勝盛、長田重一	4. 巻 72
2. 論文標題 リン脂質フリッパーゼとB細胞分化	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 80-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 瀬川 勝盛	4. 巻 91
2. 論文標題 ホスファチジルセリンの移層と死細胞の認識機構	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 743 ~ 752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910743	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6件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 瀬川勝盛、領田優太、長田重一
2. 発表標題 リン脂質が司る生命現象と疾患
3. 学会等名 第53回 生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 瀬川勝盛
2. 発表標題 Plasam membrane flippase: physiology & pathology
3. 学会等名 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 共同研究拠点研究集会 第一回細胞死 Colloquium (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 瀬川勝盛
2. 発表標題 細胞膜の非対称性と脆弱性
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナー P5 細胞死研究の新展開 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 katsumori Segawa
2. 発表標題 Phospholipid asymmetry and plasma membrane phospholipid flippases
3. 学会等名 Membrane Lipid Transporter Symposium 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀬川 勝盛
2. 発表標題 細胞膜リン脂質の非対称性とフリッパーゼ
3. 学会等名 日本Cell Death学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsumori Segawa
2. 発表標題 Plasma membrane phospholipid asymmetry and phospholipid flippases
3. 学会等名 Frontiers in P-type ATPase Research 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 有田 誠	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 220
3. 書名 脂質クオリティ	

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室HP <a href="http://biochemi.ifrec.osaka-u.ac.jp/">http://biochemi.ifrec.osaka-u.ac.jp/</a>
--

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