

令和 4 年 4 月 13 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02739

研究課題名(和文) レジストリーを用いた多系統萎縮症の病態解明

研究課題名(英文) Elucidation of molecular mechanism of multiple system atrophy employing a patient registry system

研究代表者

三井 純 (Mitsui, Jun)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：70579862

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,200,000円

研究成果の概要(和文)：多系統萎縮症患者，正常対照者のDNA試料を用いてゲノム解析(全ゲノム解析，全エクソーム解析，ゲノムワイドSNPタイピング)を実施し，関連解析による疾患感受性遺伝子を探索した．さらに多系統萎縮症患者の生体組織試料を用いて，機能的解析を行った．その結果，COQ2遺伝子との関連をメタ解析で確立し，COQ2遺伝子変異による病態との関連を明らかにした．さらに，ゲノムワイド関連解析では，新規の関連遺伝子を同定した．

研究成果の学術的意義や社会的意義

多系統萎縮症は，原因不明で，有効な治療法の乏しい神経変性疾患である．疾患関連遺伝子の同定と，機能並びに病態との関連を理解することは，治療法開発のもっとも重要な手がかりになる．本研究では，COQ2遺伝子と多系統萎縮症との遺伝学的な関連を確立するとともに，COQ2遺伝子と機能並びに病態との関連について，様々な理解を深めた．さらにゲノムワイド関連解析によって，新たな疾患関連遺伝子の候補を同定した．

研究成果の概要(英文)：Genetic analyses (whole genome analysis, whole exome analysis, and genome-wide SNP typing) were performed in patients with multiple system atrophy and normal healthy controls to search for disease susceptibility genes for multiple system atrophy by association studies. Functional analysis was also performed on tissue samples from patients. As a result, the association with the COQ2 gene was further established by meta-analysis, and the pathogenesis of multiple system atrophy caused by the COQ2 gene variants was investigated. Furthermore, a genome-wide association study identified a novel disease susceptibility gene.

研究分野：神経内科学

キーワード：多系統萎縮症 関連解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多系統萎縮症 (MSA) は原則として孤発性の発症であり、遺伝学的解析の困難さから、長らく遺伝因子が不明であった。申請者らは日本全国の施設に家族性 MSA のサーベイランスを行い、非常にまれな家族性 MSA の同定 (Hara K, et al. Arch Neurol. 2007 Apr;64(4):545-51) と、その家系解析から、家族性 MSA の 6 家系中 2 家系で COQ2 遺伝子のホモ接合性変異及び複合ヘテロ接合性変異を同定した (Mitsui J, et al. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):233-44)。

孤発性 MSA 患者群と健常対照者群の間で、COQ2 遺伝子変異の頻度を比較する関連解析を行い、COQ2 遺伝子の V393A 変異のキャリアー (変異を 1 アレル持つ人) は、孤発性 MSA 患者群において頻度が高く、オッズ比 2~3 倍程度の発症リスクであることを報告した (Mitsui J, et al. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):233-44)。この V393A 変異は、日本人集団において比較的高い頻度で観察されたが、ヨーロッパ、北米の集団では観察されなかった。その後、東アジアの集団からいくつかの追試が行われ、それらの追試をメタ解析すると V393A 変異のキャリアーは MSA 患者群で有意に頻度が高いことが改めて確認された。

このような研究の背景を振り返ると、遺伝因子 (例えば COQ2 遺伝子が MSA 発症と関連している) とバイオマーカー (例えば MSA 患者の血中 CoQ10 量が低下している) は、それぞれの知見が相互の発見契機になることがあり、また相互に病態機序への理解を深める場合があるということが分かる。そこで本研究では、多系統萎縮症の患者レジストリー事業により収集された、前向きに観察された臨床情報とゲノム DNA、血漿を用いて、網羅的ゲノムシーケンスによる関連解析とバイオマーカーの探索を統合し、効率的な探索を計画している。

2. 研究の目的

本研究の目的は、原因不明で有効な治療法のない孤発性神経変性疾患である多系統萎縮症の遺伝因子、さらには薬剤開発の標的となる分子を同定し、病態の理解と治療法の開発につなげることである。

これまで申請者らが行ってきた研究による多数の検体の網羅的なゲノム解析データから候補となる関連遺伝因子を抽出し、申請者らが現在、運営している多系統萎縮症の患者レジストリー事業により収集された、前向き臨床情報とゲノム DNA、血漿、リンパ芽球様細胞を用いた検証を統合し、効率的な遺伝因子の探索を計画している。

3. 研究の方法

申請者らは、2016 年より多施設共同の患者レジストリー事業を立ち上げ運用している。この事業では、研究目的に臨床情報を前向きに観察し、生体試料 (ゲノム DNA、リンパ芽球様細胞、血漿) を収集している。過去検体とあわせると、申請時点で MSA 患者 1000 例、健常対照者 2,500 例の豊富な DNA 試料と、500 例程度の血漿、100 例程度の脳脊髄液試料が利用可能である。

これらのリソースを用いて、ゲノム解析 (全ゲノム解析、全エクソーム解析、ゲノムワイド SNP タイピング) と関連解析を行い、疾患感受性遺伝子を探した。さらに MSA 患者の生体組織試料を用いて、機能的解析を行った。

4. 研究成果

(1) MSA 患者 382 例、健常対照者 385 例を対象に、ゲノムワイド SNP タイピングによるゲノムワイド関連解析を実施した。ゲノムワイド水準を超える有意差を示す locus は同定できなかったが、候補となる有意差が示唆される locus が認められた。さらに独立した case-control series による再現試験を行い、関連が指示された。さらに疾患関連 locus の周囲に imputation による fine mapping、ハプロタイプ解析などを行い、病原性と考えられる SNP を同定した。そこで、病原性と考えられる SNP の機能解析を行い、MSA の病態との関連について検討した。現在、論文準備中である。

(2) COQ2 に 2 アレル変異 (p.R387*, c.1159C>T/p.V393A, c.1178T>C) を有する MSA 症例 (MSA_A)、及び、COQ2 に変異を有していない MSA 症例 (MSA_B) から、iPS 細胞を樹立し、神経細胞への分化させた。いずれの神経細胞も、control の神経細胞と比較すると、酸素消費能が低下していた。特に、MSA_A の酸素消費の低下が顕著であった。MSA_A の神経細胞において、basal OCR (oxygen consumption rate, 酸素消費速度)、ATP-linked OCR の低下が確認され、さらに、CRISPR/Cas9

を用いて, COQ2 変異を, 野生型に変換させた細胞では低下していた OCR (酸素消費速度) が改善することが示された. MSA_A の神経細胞において, 活性酸素種の産生を CellROX Green で解析したところ, MSA_A 細胞で, 有意に増加していること, すなわち, 活性酸素種の増加を明らかにした. さらに, アポトーシス (apoptosis) を反映する caspase 3-陽性細胞を解析したところ, MSA_A 細胞で caspase-3-陽性細胞が有意に増加していること, 培地への CoQ10 の添加により, caspase-3-陽性細胞が減少することを明らかにした. Nakamoto FK, Okamoto S, Mitsui J, Sone T, Ishikawa M, Yamamoto Y, Kanegae Y, Nakatake Y, Imaizumi K, Ishiura H, Tsuji S, Okano H. The pathogenesis linked to coenzyme Q10 insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy. *Sci Rep.* 2018 Sep 21;8(1):14215. doi: 10.1038/s41598-018-32573-1.

(3). COQ2 遺伝子の V393A 変異は, 関連解析により, MSA との関連が示唆されていたが, 機能的意義は不明であった. そこで coq2-null の酵母 (BY4741 coq2 strain) に, 野生型または変異型ヒト COQ2 cDNA を持つプラスミドを導入, 形質転換して, XFe24 Extracellular Flux Analyzer を用いて, 酸素消費率を測定した. その結果, V393A 変異を導入した酵母の酸素消費率は野生型と比べて低く, 機能障害性変異であることが明らかになった. asuda T, Matsukawa T, Mitsui J, Tsuji S. Oxygen consumption rate for evaluation of COQ2 variants associated with multiple system atrophy. *Neurogenetics.* 2019 Mar;20(1):51-52.

(4). MSA の連続剖検症例 146 例を対象に, 脳の各部位に シヌクレイン免疫染色による神経細胞質内封入体 (NCI) の半定量解析を行った結果, 12 例 (8.2%) に海馬顆粒細胞, アンモン角, 傍海馬回, 扁桃体に高度の NCI を認めた. それに対して, その他の症例では, これらの領域に病変を認めなかった. 海馬領域に病変を認めた症例 (海馬型 MSA) は, 女性が多く, 罹病期間が長く, 認知機能障害の合併が多かった. 海馬型 MSA 症例の COQ2 遺伝子解析を行ったが, 有意と思われる変異は認めなかった. Ando T, Riku Y, Akagi A, Miyahara H, Hirano M, Ikeda T, Yabata H, Koizumi R, Oba C, Morozumi S, Yasui K, Goto A, Katayama T, Sakakibara S, Aiba I, Sakai M, Konagaya M, Mori K, Ito Y, Yuasa H, Nomura M, Porto KJL, Mitsui J, Tsuji S, Mimuro M, Hashizume Y, Katsuno M, Iwasaki Y, Yoshida M. Multiple system atrophy variant with severe hippocampal pathology. *Brain Pathol.* 2022 Jan;32(1):e13002.

(5). COQ2 遺伝子の V393A 変異は, 関連解析により, MSA との関連が示唆されていたが, 追試験の結果にばらつきがあった. そこで独立した case-control series 2 セット (MSA 患者 400 例, 正常対照者 821 例, ならびに MSA 患者 46 例, 正常対照者 200 例) を対象に関連解析を行った. さらに文献検索により, 9 例の先行研究を同定し, 合計で MSA 患者 1,905 例, 正常対照者 6,561 例をメタ解析で統合した. 異質性検定の結果を踏まえ, Hartung-Knapp 調整によるランダム効果モデルによる統合では, プールオッズ比 2.12 (95%信頼区間 1.35-3.31), p 値 0.0047 と関連が指示された. 臨床病型によるサブグループ解析では, MSA-C でプールオッズ比 2.57 (95%信頼区間 1.98-3.35), p 値 2.56×10^{-12} , MSA-P でプールオッズ比 1.41 (95%信頼区間 0.88-2.26), p 値 0.16 と, MSA-C と強い関連を得た. Porto KJ, Hirano M, Mitsui J, Chikada A, Matsukawa T, Ishiura H; Japan Multiple System Atrophy Registry Consortium, Toda T, Kusunoki S, Tsuji S. COQ2 V393A confers high risk susceptibility for multiple system atrophy in East Asian population. *J Neurol Sci.* 2021 Oct 15;429:117623.

(6). MSA と脆弱 X 関連振戦/失調症候群 (FXTAS) は, 臨床的・画像的特徴に共通点が多く, 初期では鑑別診断が難しい可能性がある. そこで MSA 感は 668 例を対象に, FMR1 遺伝子の CGG リピートをスクリーニングした. その結果, 1 例は 60 リピートの延長変異を認めた. FXTAS は, MSA と護身される可能性があるが, その頻度は高くないことがわかった. Almansour A, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Matsukawa MK, Shimizu H, Sugiyama A, Toda T, Tsuji S. Frequency of FMR1 Premutation Alleles in Patients with Undiagnosed Cerebellar Ataxia and Multiple System Atrophy in the Japanese Population. *Cerebellum.* 2021 Nov 29. doi: 10.1007/s12311-021-01329-5.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 6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 Chikada Ayaka, Mitsui Jun, Matsukawa Takashi, Ishiura Hiroyuki, Toda Tatsushi, Ogata Katsuhisa, Goto Jun, Wenning Gregor K., Tsuji Shoji	4. 巻 9
2. 論文標題 Reliability and validity of Japanese version of Unified Multiple System Atrophy Rating Scale	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 171 ~ 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12477	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 三井 純	4. 巻 37(7)
2. 論文標題 睡眠と疾患：多系統萎縮症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 CLINICAL NEUROSCIENCE	6. 最初と最後の頁 842-845
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 三井 純, 近田 彩香, 辻 省次	4. 巻 37(9)
2. 論文標題 ユビキノールによる治験	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 CLINICAL NEUROSCIENCE	6. 最初と最後の頁 1135-1137
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 三井 純	4. 巻 12(2)
2. 論文標題 MSA-PとMSA-Cは同じ疾患か	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MDSJ letters	6. 最初と最後の頁 1-3
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 三井 純	4. 巻 92(3)
2. 論文標題 レジストリー研究の展望：MSA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 276-279
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 Yasuda Tsutomu, Matsukawa Takashi, Mitsui Jun, Tsuji Shoji	4. 巻 20
2. 論文標題 Oxygen consumption rate for evaluation of COQ2 variants associated with multiple system atrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 neurogenetics	6. 最初と最後の頁 51 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10048-018-0563-7	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 Nakamoto Fumiko Kusunoki, Okamoto Satoshi, Mitsui Jun, Sone Takefumi, Ishikawa Mitsuru, Yamamoto Yorihiro, Kanegae Yumi, Nakatake Yuhki, Imaizumi Kent, Ishiura Hiroyuki, Tsuji Shoji, Okano Hideyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 The pathogenesis linked to coenzyme Q10 insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-32573-1	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 Ando T, Riku Y, Akagi A, Miyahara H, Hirano M, Ikeda T, Yabata H, Koizumi R, Oba C, Morozumi S, Yasui K, Goto A, Katayama T, Sakakibara S, Aiba I, Sakai M, Konagaya M, Mori K, Ito Y, Yuasa H, Nomura M, Porto KJL, Mitsui J, Tsuji S, Mimuro M, Hashizume Y, Katsuno M, Iwasaki Y, Yoshida M.	4. 巻 32
2. 論文標題 Multiple system atrophy variant with severe hippocampal pathology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Pathology	6. 最初と最後の頁 e13002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bpa.13002	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 Porto Kristine Joyce, Hirano Makito, Mitsui Jun, Chikada Ayaka, Matsukawa Takashi, Ishiura Hiroyuki, Toda Tatsushi, Kusunoki Susumu, Tsuji Shoji	4. 巻 429
2. 論文標題 COQ2 V393A confers high risk susceptibility for multiple system atrophy in East Asian population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 117623 ~ 117623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2021.117623	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 Almansour Asem, Ishiura Hiroyuki, Mitsui Jun, Matsukawa Takashi, Matsukawa Miho Kawabe, Shimizu Hideaki, Sugiyama Atsuhiko, Toda Tatsushi, Tsuji Shoji	4. 巻 NA
2. 論文標題 Frequency of FMR1 Premutation Alleles in Patients with Undiagnosed Cerebellar Ataxia and Multiple System Atrophy in the Japanese Population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Cerebellum	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12311-021-01329-5	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22件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Rumi Ueha1* M.D., Ph.D.; Taku Sato1 M.D.; Takao Goto1 M.D.; Akihito Yamauchi1 M.D., Ph.D.; Nogah Nativ-Zeltzer2 SLP, Ph.D.; Jun Mitsui3 M.D., Ph.D.; Tatsushi Toda3 M.D., Ph.D.; Peter Belafsky2 M.D., Ph.D. and Tatsuya Yamasoba1 M.D., Ph.D.
2. 発表標題 Esophageal motility disorders are common in patients with multiple system atrophy
3. 学会等名 Combined Otolaryngology Spring Meetings 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近田 彩香1, 松川 敬志2, 三井 純2, 辻 省次2,3, 戸田 達史1
2. 発表標題 多系統萎縮症の自然歴における予後因子の検討
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川上 遥1, 海永 光洋1, 三井 純1, 上羽 瑠美2, 作石 かおり1, 岩田 淳1, 戸田 達史1
2. 発表標題 多系統萎縮症における胸部CTでの食道拡張所見
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻 省次, 三井 純
2. 発表標題 MSAのCoenzyme Q10治験
3. 学会等名 第73回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 和田 育江、田中 佑美、平野 麻理、葛山 晴子、金子 真佐美、何 俊郎、三井 純、辻 省次、森豊 隆志
2. 発表標題 医師主導治験におけるCOVID-19への対応
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三井 純
2. 発表標題 MSA基礎研究でどこまでわかったか
3. 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jun Mitsui
2. 発表標題 Registry and natural history of MSA in Japan
3. 学会等名 7th International Congress of Multiple System Atrophy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 M. Asem Almansour ¹ , Hiroyuki Ishiura ¹ , Jun Mitsui ² , Shoji Tsuji ^{2,3} , Tatsushi Toda ¹
2. 発表標題 Association of CGG repeats in the FMR1 gene with multiple system atrophy
3. 学会等名 7th International Congress of Multiple System Atrophy (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Matsukawa, Jun Mitsui, Ayaka Chikada, Joyce Linay, Hiroyuki Ishiura, Tatsushi Toda, and Shoji Tsuji
2. 発表標題 Clinical features of multiplex families with multiple system atrophy
3. 学会等名 7th International Congress of Multiple System Atrophy (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ayaka Chikada, Jun Mitsui, Takashi Matsukawa, Tatsushi Toda, Shoji Tsuji
2. 発表標題 The natural history of multiple system atrophy in Japan
3. 学会等名 7th International Congress of Multiple System Atrophy (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kristine Joyce Linary Porto, etc
2. 発表標題 COQ2 V393A mutation confers a high risk susceptibility for sporadic MSA in East Asian population
3. 学会等名 7th International Congress of Multiple System Atrophy (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近田 彩香, 松川敬志, 三井純, 辻省次, 戸田達史, 多系統萎縮症の革新的治療法の創出を目指した研究班
2. 発表標題 多系統萎縮症患者の自然歴調査
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近田 彩香, 松川 敬志, 三井 純, 尾方 克久, 辻 省次, 戸田 達史
2. 発表標題 統一多系統萎縮症評価尺度の日本語版の作成と信頼性・妥当性について
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三井 純
2. 発表標題 MSA-PとMSA-Cは同じ疾患か
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻 省次, 三井 純
2. 発表標題 多系統萎縮症に対する医師主導治験
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田育江、平野麻理、葛山晴子、何 俊郎、三井 純、辻 省次、森豊隆志
2. 発表標題 医師主導治験における患者レジストリーからの被験者リクルート
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 落合 良介, 脇田 由貴子, 辻野 一, 工藤 忍, 三井 純, 辻 省次
2. 発表標題 代替マトリックスを用いたヒト脳脊髄液中コエンザイムQ10の分析法の開発及び実試料測定
3. 学会等名 Japan Bioanalysis Forum 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三井 純
2. 発表標題 ゲノムから孤発性神経疾患が解明できるか？
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近田 彩香, 松川 敬志, 三井 純, 尾方 克久, 戸田 達史, 辻 省次
2. 発表標題 日本語版統一多系統萎縮症評価尺度の信頼性・妥当性について
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 織茂 賢太, 栗原 正典, 近田 彩香, 三井 純, 戸田 達史
2. 発表標題 多系統萎縮症におけるMIBG心筋シンチと臨床像に関する検討
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三井 純
2. 発表標題 多系統萎縮症における治療開発
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻 省次, 三井 純
2. 発表標題 多系統萎縮症に対する疾患修飾薬の実現に向けて
3. 学会等名 第12回日本小脳学会 (招待講演)
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
---------	---------