

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15108

研究課題名(和文) 分類不能非小円形細胞肉腫の遺伝子解析と新規疾患単位の探索

研究課題名(英文) Genetic characterization of unclassifiable non-small round cell sarcomas

研究代表者

吉田 朗彦 (YOSHIDA, AKIHIKO)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医員

研究者番号：80574780

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)：骨や軟部に発生する悪性非上皮性腫瘍(肉腫)には、病理診断が困難ないし不能な症例が一定頻度で存在し、診療の妨げとなっている。この研究では、分類困難な肉腫を臨床病理学的、遺伝子的観点から詳細に解析した。まず分類困難例において、治療標的である新規NTRK融合をはじめ、稀な遺伝子融合を複数同定し、新規疾患単位や亜型の提唱・確立に寄与した。また脱分化型軟骨肉腫など既知の腫瘍型においても、臨床的意義の大きい特異な群を発見した。さらに、間葉性軟骨肉腫におけるNKX3.1蛋白発現など腫瘍の診断に有用な新たな特徴も見出した。研究を通して、骨軟部腫瘍分類体系の精緻化や病理診断の精度向上に大きく貢献した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究によって、骨軟部に発生する分類困難な腫瘍のなかに、これまで知られていなかった新しい疾患単位や亜型を提唱・確立することができた。また既に知られた腫瘍型においても、臨床的に意義の大きなグループを新しく認識することができた。さらに、疾患の原因となる遺伝子異常、予後予測に有用なリスク分類、病理診断に有用な診断マーカーも発見することができた。これらの成果の大部分は世界で初めて得られた知見であり学術的意義が大きい。研究の成果により、分類不能・困難な骨軟部腫瘍症例が減少し、より正確な病理診断を行うことができ、医療の質が向上することが期待される。

研究成果の概要(英文)：A small subset of bone and soft tissue tumors remain diagnostically challenging. We applied next-generation sequencing to these tumors and identified novel or emerging entities/subtypes, each of which is characterized by distinct phenotype and molecular genetics, including novel NTRK3 fusions, novel KMT2A fusions, EWSR1/FUS-CREB fusion, and RREB1-MRTFB fusion. We also defined clinically relevant novel tumor subsets, including H3K27me3-deficient dedifferentiated chondrosarcoma, malignant giant cell tumor of bone lacking H3F3A mutation, and BCOR-associated sarcoma in adults. Further, we discovered diagnostically useful findings in existing entities, such as FOS fusions/upregulation in proliferative fasciitis/myositis, an effective risk stratification model for epithelioid hemangioendothelioma, and frequent NKX3.1 overexpression in mesenchymal chondrosarcoma. These achievements have contributed significantly to the classification and accurate diagnosis of bone and soft tissue tumors.

研究分野：病理診断学

キーワード：肉腫 分類 病理診断 遺伝子変異 融合遺伝子 免疫組織化学

1．研究開始当初の背景

骨や軟部に発生する悪性腫瘍（肉腫）は稀な病態であるが、数多くの腫瘍型があり、それぞれの腫瘍型を正しく病理診断することが適切な治療方針決定に必要である。多くの骨軟部肉腫では確定的な診断が可能であるが、一部(5-10%)の症例は現在の基準では病理学的な分類が難しく、診断や治療方針の不確実性から診療に支障をきたしている。こうした分類不能肉腫のなかには、再認可能な未知の腫瘍型があると考えられ、それらの同定は最適な肉腫診療確立の基盤を与えることが期待される。また既知の腫瘍型であっても、その形質がよく知られていないために診断が難しい場合もある。

研究開始時までの3年間にわたり、本研究代表者は科研費の補助を受け（15K19065）、分類不能な小円形細胞肉腫に対して次世代シーケンスを用いて得られた遺伝子解析データと臨床病理像を丁寧に照合することで、SMARCA4欠損型胸部肉腫やCIC遺伝子融合陽性肉腫といった腫瘍の特徴を明らかにしてきた。本研究では、このアプローチの対象を非小円形細胞肉腫（紡錘形細胞や類上皮細胞からなる肉腫）へと広げ、いまだ確立していない腫瘍型・亜型や、既知の腫瘍における新たな形質の特徴づけを試みることにした。

2．研究の目的

本研究の目的は、分類不能・分類困難な非小円形細胞肉腫を集積し、臨床病理学的検討や免疫染色、次世代シーケンスを用いた遺伝子解析を加えることで、新規疾患単位や亜型、既知の腫瘍型の新たな形質を発見することである。

3．研究の方法

国立がん研究センター中央病院や研究協力施設の病理アーカイブおよび研究代表者個人の病理診断コンサルテーションファイルにおいて、分類不能・分類困難な肉腫を多数集積した。これらの症例について次世代シーケンスやFISH法を用いた遺伝子検索を加え、臨床病理像や免疫組織学的所見と照合して、共通した特徴を持つ症例群を同定した。そうした症例群の解析をとおして、独立した疾患単位や疾患亜型の提唱や確立を試みた。同時に、既知の腫瘍型における診断困難例の解析にもとづき、新たな形質の同定も試みた。

4．研究成果

- (1) 成人型線維肉腫と当初分類されていたCD34免疫染色陽性の紡錘形細胞肉腫2例において類似した新規融合遺伝子STRN-NTRK3とSTRN3-NTRK3を発見し、NTRK阻害剤適用のある症例を発見する重要な手掛かりを見出した。
- (2) 脱分化型軟骨肉腫のうち、非典型的な組織像を示し肋骨に好発する一群において、脱分化成分のみでヒストンH3の27番目リジンのトリメチル化修飾（H3K27me3）の消失が生じていることを明らかにした。これらの腫瘍では脱分化成分のみでEEDやSUZ12といったPRC2複合体要素をコードする遺伝子の不活性化変異が生じていた。H3K27me3消失はこれまで悪性末梢神経鞘腫瘍の診断マーカーとして有名であったが、軟骨肉腫の脱分化プロセスにも関与することを明らかにした。

- (3) 若年成人の分類不能肉腫 2 例において、これまでは白血病に特徴的とされていた KMT2A(MLL) 遺伝子の関わる融合 (YAP1-KMT2A および VIM-KMT2A) を発見した。YAP1-KMT2A 陽性例は硬化型類上皮線維肉腫に類似した組織像を呈しており、我々の発表後まもなく欧州と米国からも類似した組織像を示す肉腫に同じ融合遺伝子が発表され、一つの新しい腫瘍型の発見の端緒を開いた。VIM-KMT2A 陽性例は紡錘形細胞形態を呈しており、米国からもその後類似例が少数発表されたが、その分類学的位置づけは定まっていない。
- (4) 成人の肺原発紡錘形細胞肉腫 1 例において MGA-NUTM1 融合を見出した。これはほぼ同時期に米国の二つのグループが発見した融合と同一であり、それらの症例と組織学的にも類似性が認められ、一つの特異な臨床病理学的疾患単位である可能性が疑われた。
- (5) EWSR1 や FUS と CREB ファミリー転写因子の遺伝子 (ATF1, CREB1, CREM) の融合は、様々な腫瘍に特徴的に認められ、そのほとんどは EWSR1-ATF1 か EWSR1-CREB1 融合である。我々はまず、EWSR1-CREB1 という稀な融合を有する肉腫の組織像を臨床病理学的に解析し、軟部明細胞肉腫や粘液型類血管腫線維組織球種において繰り返し検出される融合であることを発見した。また分類不能の肉腫 2 例においても EWSR1-CREB1 を検出し、この融合の関与する腫瘍が多岐にわたることを示した。さらに、EWSR1/FUS-CREB1 ファミリー転写因子の融合を有する、サイトケラチン陽性で分類不能の悪性腫瘍が腹腔内に好発することを 8 例のシリーズで示した。これらのサイトケラチン陽性腫瘍の一部には悪性中皮腫や類血管腫線維組織球腫との類似性が認められた。
- (6) BCOR 遺伝子異常により特徴づけられる未分化な肉腫は小児に好発するが、我々はこれが成人に発生した 7 例を集積して解析した。よく知られている BCOR-CCNB3 融合以外に、稀な ZC3H7B-BCOR 融合や新規 C11TA-BCOR 融合を同定した。さらに、乳児に特異的と考えられていた BCOR 遺伝子内縦列重複が成人の肉腫にも生じうることを 2 例で示した。
- (7) 骨巨細胞腫のほとんどの症例は H3F3A 遺伝子の G34 変異を有している。骨巨細胞には稀に悪性転化が生じ、悪性転化後も H3F3A 変異は維持されると考えられてきた。しかし、今回我々が悪性転化を来した骨巨細胞腫 9 例の臨床病理学的・遺伝子的解析を行ったところ、うち 5 例において悪性転化に際し H3F3A 遺伝子変異が消失するという予期せぬ事実を発見した。
- (8) EWSR1-NFATC2 融合遺伝子を有する肉腫と間葉性軟骨肉腫において、これまで前立腺癌の診断マーカーとして広く知られてきた NKX3.1 蛋白が免疫染色で高率に陽性となることを発見し、診断の難しいこれらの肉腫において、NKX3.1 が有用なマーカーとなりうることを示した。この NKX3.1 発現は RT-PCR や RNA in situ hybridization でも確認した。
- (9) 若年成人の縦隔に発生した SS18-SSX2 融合遺伝子陽性の滑膜肉腫 2 例において、BRAF (V600E) 変異を検出し、症例の臨床病理学的特徴について報告した。うち 1 例では BRAF/MEK 阻害剤により一時的な腫瘍縮小が得られており、稀ではあるが治療上意義のある小群と考えられた。
- (10) 成人縦隔発生の分類不能な間葉系腫瘍 2 例において、RREB1-MRTFB 融合遺伝子を同定した。この融合遺伝子は、これまで舌の ectomesenchymal chondromyxoid tumor に特異的と目されてきたものであり、今回の縦隔腫瘍と組織学的類似性も一部認められることから、異所性に発生した ectomesenchymal chondromyxoid tumor の可能性を検討した。
- (11) 分類困難であった乳腺の組織球腫症 3 例において KIF5B-ALK 融合遺伝子を検出した。近年提唱された ALK 陽性組織球腫症に相当する病態と考えられ、その臨床病理学的特徴を解析した。
- (12) 反応性と広く考えられてきた成人の良性疾患である増殖性筋膜炎・増殖性筋炎において、FOS-VIM をはじめとする FOS 遺伝子の再構成が存在することを発見し、この病態が腫瘍性で

あることを示唆した。これらの病態は肉腫と間違えられやすいが、FOS 融合に伴って FOS 遺伝子の高発現が生じるため、c-FOS 免疫染色が鑑別診断に有用であることも明らかにした。

- (13) WWTR1-CAMTA1 や YAP1-TFE3 といった融合遺伝子に特徴づけられる類上皮血管内皮腫 62 例を臨床病理学的、遺伝子的に解析し、組織学的異型と腫瘍サイズに基づくリスク分類法を開発した。非典型的な融合 WWTR1-ACTL6A も同定した。さらにシナプトフィジン免疫染色陽性の悪性度の高い一群があることも明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shibayama Takahiro, Shimoi Tatsunori, Mori Taisuke, Noguchi Emi, Honma Yoshitaka, Hijioka Susumu, Yoshida Masayuki, Ogawa Chitose, Yonemori Kan, Yatabe Yasushi, Yoshida Akihiko	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Cytokeratin-positive Malignant Tumor in the Abdomen With EWSR1/FUS-CREB Fusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	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） 10.1097/PAS.0000000000001742	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 Shibayama Takahiro, Makise Naohiro, Motoi Toru, Mori Taisuke, Hiraoka Nobuyoshi, Yonemori Kan, Watanabe Shun-ichi, Esaki Minoru, Morizane Chigusa, Okuma Tomotake, Kawai Akira, Ushiku Tetsuo, Yatabe Yasushi, Yoshida Akihiko	4. 巻 45
2. 論文標題 Clinicopathologic Characterization of Epithelioid Hemangioendothelioma in a Series of 62 Cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 616 ~ 626
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/PAS.0000000000001660	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 Yoshida Akihiko, Hashimoto Taiki, Ryo Eijitsu, Yoshida Ken-ichi, Motoi Toru, Yatabe Yasushi, Mori Taisuke	4. 巻 45
2. 論文標題 Confirmation of NKX3-1 Expression in EWSR1-NFATC2 Sarcoma and Mesenchymal Chondrosarcoma Using Monoclonal Antibody Immunohistochemistry, RT-PCR, and RNA In Situ Hybridization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 578 ~ 582
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/PAS.0000000000001627	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 Makise Naohiro, Mori Taisuke, Motoi Toru, Shibahara Junji, Ushiku Tetsuo, Yoshida Akihiko	4. 巻 34
2. 論文標題 Recurrent FOS rearrangement in proliferative fasciitis/proliferative myositis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 942 ~ 950
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41379-020-00725-2	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 Kashima Jumpei, Yoshida Masayuki, Jimbo Kenjiro, Izutsu Koji, Ushiku Tetsuo, Yonemori Kan, Yoshida Akihiko	4. 巻 45
2. 論文標題 ALK-positive Histiocytosis of the Breast	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 347 ~ 355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001567	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 Watanabe Sho, Shimomura Akihiko, Kubo Takashi, Sekimizu Masaya, Seo Takuji, Watanabe Shun-ichi, Kawai Akira, Yamamoto Noboru, Tamura Kenji, Kohno Takashi, Ichikawa Hitoshi, Yoshida Akihiko	4. 巻 33
2. 論文標題 BRAF V600E mutation is a potential therapeutic target for a small subset of synovial sarcoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 1660 ~ 1668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-020-0530-3	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 Makise Naohiro, Mori Taisuke, Kobayashi Hiroshi, Nakagawa Kazuo, Ryo Eijitsu, Nakajima Jun, Kohsaka Shinji, Mano Hiroyuki, Aburatani Hiroyuki, Yoshida Akihiko, Ushiku Tetsuo	4. 巻 76
2. 論文標題 Mesenchymal tumours with RREB1-MRTFB fusion involving the mediastinum: extra glossal ectomesenchymal chondromyxoid tumours?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 1023 ~ 1031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14080	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 Yoshida Ken-ichi, Machado Isidro, Motoi Toru, Parafioriti Antonina, Lacambra Maribel, Ichikawa Hitoshi, Kawai Akira, Antonescu Cristina R., Yoshida Akihiko	4. 巻 44
2. 論文標題 NKX3-1 Is a Useful Immunohistochemical Marker of EWSR1-NFATC2 Sarcoma and Mesenchymal Chondrosarcoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 719 ~ 728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001441	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 該当する

1. 著者名 Yoshida Akihiko, Arai Yasuhito, Hama Natsuko, Chikuta Hiroshi, Bando Yoshimi, Nakano Seiichi, Kobayashi Eisuke, Shibahara Junji, Fukuhara Hiroshi, Komiyama Motokiyo, Watanabe Shun ichi, Tamura Kenji, Kawai Akira, Shibata Tatsuhiro	4. 巻 76
2. 論文標題 Expanding the clinicopathologic and molecular spectrum of BCOR associated sarcomas in adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 509 ~ 520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14023	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 Goto T, Arai Y, Shibata T, Oyama T, Yoshida A.	4. 巻 476
2. 論文標題 Sarcoma with MGA-NUTM1 fusion in the lung: an emerging entity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virchows Arch.	6. 最初と最後の頁 317-322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-019-02623-8	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 Yoshida Akihiko, Wakai Susumu, Ryo Eijitsu, Miyata Kazuyuki, Miyazawa Masahisa, Yoshida Ken-ichi, Motoi Toru, Ogawa Chitose, Iwata Shintaro, Kobayashi Eisuke, Watanabe Shun-ichi, Kawai Akira, Mori Taisuke	4. 巻 43
2. 論文標題 Expanding the Phenotypic Spectrum of Mesenchymal Tumors Harboring the EWSR1-CREM Fusion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 1622-1630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001331	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 Yoshida Ken-ichi, Nakano Yoshiko, Honda-Kitahara Mai, Wakai Susumu, Motoi Toru, Ogura Koichi, Sano Naoki, Shibata Tatsuhiro, Okuma Tomotake, Iwata Shintaro, Kawai Akira, Ichimura Koichi, Yoshida Akihiko	4. 巻 32
2. 論文標題 Absence of H3F3A mutation in a subset of malignant giant cell tumor of bone	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 1751 ~ 1761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-019-0318-5	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 -

1. 著者名 Yoshida Akihiko, Arai Yasuhito, Tanzawa Yoshikazu, Wakai Susumu, Hama Natsuko, Kawai Akira, Shibata Tatsuhiko	4. 巻 75
2. 論文標題 KMT2A (MLL) fusions in aggressive sarcomas in young adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 508 ~ 516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13926	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 Makise N, Sekimizu M, Kobayashi E, Yoshida H, Fukayama M, Kato T, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A.	4. 巻 475
2. 論文標題 Low-grade endometrial stromal sarcoma with a novel MEAF6-SUZ12 fusion.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Virchows Arch.	6. 最初と最後の頁 527-531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-019-02588-8	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 Yamazaki F, Nakatani F, Asano N, Wakai S, Sekimizu M, Mitani S, Kubo T, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A.	4. 巻 43
2. 論文標題 Novel NTRK3 Fusions in Fibrosarcomas of Adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 523-530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001194	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 Makise N, Sekimizu M, Konishi E, Motoi T, Kubo T, Ikoma H, Watanabe SI, Okuma T, Hiraoka N, Fukayama M, Kawai A, Ichikawa H, Yoshida A.	4. 巻 32
2. 論文標題 H3K27me3 deficiency defines a subset of dedifferentiated chondrosarcomas with characteristic clinicopathological features.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 435-445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-018-0140-5.	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 牧瀬尚大、森泰昌、元井亨、柴原純二、牛久哲男、吉田朗彦
2. 発表標題 増殖性筋膜炎/筋炎はFOS遺伝子再構成を有する
3. 学会等名 第110回 日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田朗彦、新井康仁、坂東良美、柴原純二、柴田龍弘
2. 発表標題 BCOR関連肉腫：成人発生7例の病理学的検討
3. 学会等名 第109回 日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 牧瀬尚大、森泰昌、梁英美、高阪真路、間野博行、油谷浩幸、吉田朗彦、牛久哲男
2. 発表標題 RREB1-MRTFB融合縦隔腫瘍：舌外外胚葉間葉性軟骨粘液様腫瘍か？
3. 学会等名 第109回 日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田研一、中野嘉子、小倉浩一、平岡伸介、川井章、柴田龍弘、市村幸一、吉田朗彦
2. 発表標題 H3.3 G34 ^W 変異と関連した悪性骨腫瘍の臨床病理学的検討
3. 学会等名 第107回 日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 牧瀬尚大、関水壮哉、小西英一、元井亨、久保崇、平岡伸介、深山正久、川井章、市川仁、吉田朗彦
2. 発表標題 H3K27me3 の消失した脱分化型軟骨肉腫は特徴的な臨床病理像を示す小群を形成する
3. 学会等名 第107回 日本病理学会総会
4. 発表年 2018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
---------	---------