様　式　C－19、F－19－1、Z－19　(共通)

科研費
KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　4 年　　5 月 25 日現在

機関番号：14401
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2019～2021
課題番号：19H03702

研究課題名（和文）ヒトノロウイルスワクチン開発の実現に向けた抗原と投与経路の検討

研究課題名（英文）Investigation of antigen and route of administration for the development of human norovirus vaccine.

研究代表者
佐藤　慎太郎（SATO, Shintaro）

大阪大学・微生物病研究所・特任准教授（常勤）

研究者番号：80447333

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）：ヒトノロウイルス（HuNoV）に対する効果的ワクチン開発を目的として、1）ワクチン抗原としてのウイルス様粒子（VLP）と不活化全粒子の比較、2）投与経路として注射型と経粘膜型の比較を行う予定であった。しかし、当初予想していた以上にウイルス全粒子のin vitro増殖効率の改善が見込めず、VLPを抗原とした場合の（2）の評価を行うにとどまった。結果として、VLPは注射型においても経口投与においても抗原特異的な血清IgGの産生誘導可能で、経口投与によってはさらに、アジュバントを添加せずとも中和活性を有する血清IgG、IgAと、腸管洗浄液中に分泌型IgAの産生を確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
HuNoVのin vitro増殖系が確立されたことで、VLPをワクチン抗原とした場合に中和活性を有した特異的抗体が産生されることが研究室で簡便に行えるようになった。第一世代のHuNoVワクチンはほとんどがVLPを抗原とする注射型であるが、VLPの大量調整が可能なのであれば、経口接種によりアジュバントの添加無しに中和活性を有した血清IgG、IgA、分泌型IgA産生が確認されたことから、投与経路としてはやはり経粘膜の方が効率的であるということを示すことが出来た。

研究成果の概要（英文）：With the aim of developing an effective vaccine against human norovirus (HuNoV), we planned to 1) compare virus-like particles (VLPs) and inactivated whole particles as vaccine antigens and 2) compare injectable and transmucosal forms as routes of administration. However, the in vitro growth efficiency of viral whole particles was not improved beyond our initial expectations, and we only evaluated (2) when VLPs were used as antigens. As a result, VLPs were able to induce the production of antigen-specific serum IgG in both injectable and oral forms, and oral administration without the addition of adjuvant was further confirmed to produce serum IgG and IgA with neutralizing activity and secretory IgA in the intestinal lavage fluid.

研究分野：粘膜免疫学

キーワード：ヒトノロウイルス　ワクチン開発　腸管上皮細胞

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景
ヒトノロウイルス（HuNoV）は感染性胃腸炎の約 7 割を占める感染症ウイルスであるが、その感染様式や宿主内での増殖メカニズムなどはほとんど明らかにされておらず、ワクチンも存在しない。2016 年にようやく HuNoV を in vitro で増殖させることが可能となったことから、今後 HuNoV のウイルス学的知見が多く得られるものと期待されている。本研究計画では、HuNoV ワクチン開発を念頭に置き、その抗原としてウイルス様粒子と、これまでは検討することができなかった不活化全粒子の優位性を比較するとともに、投与経路として注射型と経粘膜型の優位性も比較検討する。実験には申請者らが最近樹立に成功したヒト iPS 細胞株由来の腸管上皮細胞と、この細胞で増殖、精製した HuNoV の感染性粒子を用いる。

２．研究の目的
本研究計画の目的は、これまでは不可能だった HuNoV ワクチンの効果を、申請者らが樹立に成功したヒト iPS 細胞株由来の腸管上皮細胞を用いて、抗原特異的抗体の中和活性を測定することで検討し、より効率的なワクチン抗原と投与法を見いだすことである。
VLP は感染性粒子と同じ抗原性を有していると考えられており、第一世代の HuNoV ワクチンはほとんどが VLP を抗原とする注射型である。実際、武田薬品工業が行った臨床試験の結果では、GI.1 型と GII.4 型の VLP を筋肉注射することで、ある程度の HuNoV 感染症症状の緩和が認められている（Baehner, F. et al., Clin. Microbiol. Infect. 22:S136, 2016）。一方で、in vitro で HuNoV を増やすことができなかったために、他のウイルス感染症のような生ワクチンや不活化全粒子ワクチンは検討されていない。HuNoV のリバースジェネティクス法は確立されているが、ワクチン抗原として利用できるほどの感染性粒子は得ることができないのが現状である。申請者らは HuNoV を上記の細胞を用いて「継代」することに成功しており、特に GII.17 型に関しては高いタイターでの継代、増殖が可能である。すなわち、この手法で増やした HuNoV を濃縮し、不活化全粒子ワクチンとして実験動物に免疫した場合に得られるポリクローナル抗体と、同様に VLP を免疫した場合に得られるポリクローナル抗体の中和活性を、ワクチン抗原とは異なる遺伝子型ウイルスに対する交差反応性も含めて比較することで、VLP がワクチン抗原として必要十分であるかどうかを検証できる。

３．研究の方法
1）GII.17 型以外の遺伝子型 HuNoV の in vitro 増殖系による調製
不活化全粒子のソースとして、腸内細菌や夾雑物を Filtration で除去したヒト糞便検体を用いることも可能であるが、糞便は Filtration では除去できない多くの不純物を含むことに加えて、感染能を有したウイルスが実際にどれだけ含まれているかわからないため、in vitro で増殖したウイルスを用いる方が好ましい。3 回以上の継代により不純物は除外できると考えられているが、ほぼすべての遺伝子型において、3 回目の継代で増殖率が著しく減少する傾向にあり、GII.17 型以外は継代が出来ても十分な感染性粒子を得られていない。そこで、2～4 回目の継代を繰り返すことで培養上清の容量を増やし、超遠心により濃縮することで精製を行う。この操作は少なくとも GII.3, GII.4, GII.6 について行う。

2）注射型免疫における VLP と不活化全粒子の抗原性の比較
申請者らはすでに、VLP をアジュバントとともにウサギに皮下免疫することで中和活性を持つポリクローナル抗体の産生が誘導されることを見いだしている。抗原として VLP と、対応する遺伝子型の HuNoV 不活化全粒子を用いて、水酸化アルミニウム（アラム）をアジュバントとしてマウスに免疫する。同時にアラム非添加での免疫を行い、両抗原におけるアジュバントの必要性も検討する。3 週間後に追加免疫を行い、さらに 1 週間後に全採血を行い抗血清を調整する。段階希釈した抗血清の中和活性を、in vitro HuNoV 増殖系を用いて測定することで、VLP と不活化全粒子のワクチン抗原としての優位性を比較検討する。この比較は、ワクチン抗原とは異なる遺伝子型ウイルスも用いて行う。

3）経粘膜型ワクチンにおける VLP と不活化全粒子の抗原性の比較
野生型マウス、成熟 M 細胞欠損（腸管上皮細胞特異的 Spi-B 欠損）マウス、全 M 細胞欠損（腸管上皮細胞特異的 Rank 欠損）マウスに、抗原として VLP と、対応する遺伝子型の HuNoV 不活化全粒子を用いて、コレラトキシンを粘膜型アジュバントとしてマウスに経口投与する。同時にアジュバント非添加での投与を行い、両抗原における粘膜型アジュバントの必要性も検討する。成熟 M 細胞欠損マウスで免疫応答（抗原特異的抗体の産生を指標とする）が減弱していた場合は、成熟 M 細胞マーカーである GP2 に対する抗体を両抗原と会合させて、野生型マウスの M 細胞へのターゲティングを行い、抗原量を減らすことができるかどうかを検討する。全 M 細胞欠損マウスでのみ免疫応答が減弱していた場合は、未熟な M 細胞にも結合するレクチンである UEA1 を用いて M 細胞にターゲティングする。(2) で検討する注射型免疫の場合と同様に、誘導された抗原

特異的抗体の中和活性を in vitro HuNoV 増殖系を用いて定量し、VLP と不活化全粒子のワクチン抗原としての優位性を比較検討するとともに、粘膜型アジュバントの必要性を考察する。(2)で得られる結果と合わせて考察し、注射型、粘膜型の投与経路における長所、短所を明らかにする。

４．研究成果

1）GII.17 型以外の遺伝子型 HuNoV の in vitro 増殖系による調製

継代による感染性粒子の株化を目指し、すでに数回成功している GII.17 と、例年の最大流行株である GII.4 に関して、継代培養を繰り返した。GII.17 に関しては、３回目の継代で感染性粒子の増殖減少が認められることも多かったが、さらに２回の継代に成功した。GII.4 に関しては３回目の継代でおそらく感染性粒子が失われ、増殖が復活することはなかった。そこで、ウイルスの増殖時に細胞から抗ウイルス作用を有するインターフェロン、およびインターフェロン誘導制因子が上清中に放出されることで、新しい細胞に感染できない、もしくは感染しても増殖が抑えられているのではないかと考え、ウイルス添加後３時間から２４時間までの遺伝子発現を DNA マイクロアレイを用いて網羅的解析を行った。その結果、興味深いことにＩ型、III 型ともにインターフェロンは感染後２４時間後においても腸管上皮細胞からはほとんど産生されていないことが明らかになった。実際に、細胞にインターフェロンシグナルを阻害する STAT 阻害剤で処理しても、ウイルスの増殖効率に改善は認められなかった。細胞学的、ウイルス学的解析を行うことで、in vitro における HuNoV の増殖メカニズムを解明し、増殖効率や継代を可能にする分子ターゲットを解明することが今後の課題である。

2）注射型免疫における VLP と不活化全粒子の抗原性の比較

3）経粘膜型ワクチンにおける VLP と不活化全粒子の抗原性の比較

複数回の継代が成功している GII.17 型についても、ワクチン抗原とするには絶対量が足りないことから、さらに大規模にかつ継代数を増やした上で超遠心法もしくは PEG 沈殿法による濃縮を行った。しかし、濃縮の過程でタンパク質量換算で 50%程度のロスが出ることに加えて、最終年度までにウイルスの飛躍的な増殖効率の改善が認められなかったため、不活化粒子をワクチン抗原として検討する実験は今後の課題とした。

一方で、東京大学医科学研究所との共同研究により、GII.4 と GII.17 に対するナノ抗体（VHH 抗体）の中和活性能を評価し、それぞれのナノ抗体のヘテロダイマーに、GII.4, GII.17 に対する中和活性が認められることを明らかにすることができた。

経口投与に用いる VLP が、当初の計画よりも大量に必要であることが予備実験から判明したため、研究計画の 2 年目から、九州大学大学院農学研究院の日下部宜広先生、鹿児島大学農学部の宮田健先生らと、GII.4 型 VLP を発現するカイコ蛹を用いた共同研究実験として行った。不完全フロイントアジュバントと共に VLP を腹腔内投与したマウスと、粘膜型アジュバントの添加なしに VLP を発現するカイコ蛹を自由経口摂取させたマウスから血清を調整し、そこに含まれる抗体価と中和活性能を測定した。血清中に含まれる抗原特異的 IgG はどちらの投与ルートにおいても認められたが、腹腔内投与群の方が大きかった。経口投与群では血清中に抗原特異的 IgA も検出された。これらの抗血清と、ヒトノロウイルスの in vitro 増殖系を用いて中和活性能を比較したところ、どちらも十分な中和活性を示したが、IgG 抗体価と同様に腹腔内投与群の方が強かった。

また、VLP 発現カイコの経口投与を行ったマウスや、経鼻投与を行ったマウスから腸管洗浄液と鼻腔洗浄液を採取し、そこに含まれる分泌型 IgA の、ウイルス中和効果を検討した。その結果、腸管洗浄液には中和活性を有する抗体が十分に含まれていることが明らかになったが、鼻腔洗浄液を用いた場合は中和効果の判定が出来なかった。これは、鼻腔洗浄液中に含まれる抗体量が少なく、また液中に含まれる分泌酵素などの影響が原因である可能性が高いため、洗浄液を精製、濃縮する必要性があることが示唆された。経鼻投与によっても十分な中和抗体産生が確認できれば、ワクチン抗原量を大きく減らすことが可能となるため、十分な VLP や不活化全粒子の確保が難しい場合は、今後の実験は経鼻投与を最初に行い、Proof of concept を得ることが望ましいと考える。

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　4件／うちオープンアクセス　5件）

1．著者名 Tsuji Shunya、Minami Shohei、Hashimoto Rina、Konishi Yusuke、Suzuki Tatsuya、Kondo Tamae、Sasai Miwa、Torii Shiho、Ono Chikako、Shichinohe Shintaro、Sato Shintaro、et al.	4．巻 2
2．論文標題 SARS-CoV-2 infection triggers paracrine senescence and leads to a sustained senescence-associated inflammatory response	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Nature Aging	6．最初と最後の頁 115～124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s43587-022-00170-7	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 Kamioka Mariko、Goto Yoshiyuki、Nakamura Kiminori、Yokoi Yuki、Sugimoto Rina、Ohira Shuya、Kurashima Yosuke、Umemoto Shingo、Sato Shintaro、Kunisawa Jun、Takahashi Yu、Domino Steven E.、Renauld Jean-Christophe、Nakae Susumu、Iwakura Yoichiro、Ernst Peter B.、Ayabe Tokiyoshi、Kiyono Hiroshi	4．巻 119
2．論文標題 Intestinal commensal microbiota and cytokines regulate Fut2 ⁺ Paneth cells for gut defense	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	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） 10.1073/pnas.2115230119	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 該当する

1．著者名 Okumura Shintaro、Konishi Yusuke、Narukawa Megumi、Sugiura Yuki、Yoshimoto Shin、Arai Yuriko、Sato Shintaro、et al.	4．巻 12
2．論文標題 Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumourigenesis via butyrate secretion	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Nature Communications	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） 10.1038/s41467-021-25965-x	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 Usami Katsuki、Niimi Kanae、Matsuo Ayumi、Suyama Yoshihisa、Sakai Yoshifumi、Sato Shintaro、et al.	4．巻 36
2．論文標題 The gut microbiota induces Peyer’s-patch-dependent secretion of maternal IgA into milk	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Cell Reports	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） 10.1016/j.celrep.2021.109655	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 Takahashi Yu、Inoue Yu、Kuze Keitaro、Sato Shintaro、Shimizu Makoto、Kiyono Hiroshi、Yamauchi Yoshio、Sato Ryuichiro	4．巻 85
2．論文標題 Comparison of gene expression and activation of transcription factors in organoid-derived monolayer intestinal epithelial cells and organoids	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6．最初と最後の頁 2137～2144
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/bbb/zbab136	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 Sasou Ai、Yuki Yoshikazu、Kurokawa Shiho、Sato Shintaro、Goda Yuki、Uchida Masao、Matsumoto Naomi、Sagara Hiroshi、Watanabe Yuji、Kuroda Masaharu、Sakon Naomi、Sugiura Kotomi、Nakahashi-Ouchida Rika、Ushijima Hiroshi、Fujihashi Kohtaro、Kiyono Hiroshi	4．巻 12
2．論文標題 Development of Antibody-Fragment-Producing Rice for Neutralization of Human Norovirus	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Frontiers in Plant Science	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） 10.3389/fpls.2021.639953	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 Sato Shintaro、Matsumoto Naomi、Hisaie Kota、Uematsu Satoshi	4．巻 10
2．論文標題 Alcohol abrogates human norovirus infectivity in a pH-dependent manner	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Scientific Reports	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） 10.1038/s41598-020-72609-z	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 Fujimoto Kosuke、Kimura Yasumasa、Shimohigoshi Masaki、Satoh Takeshi、Sato Shintaro、et al.	4．巻 28
2．論文標題 Metagenome Data on Intestinal Phage-Bacteria Associations Aids the Development of Phage Therapy against Pathobionts	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Cell Host & Microbe	6．最初と最後の頁 380～389.e9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.chom.2020.06.005	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 該当する

１．著者名 Yuki Yoshikazu、Kurokawa Shiho、Sato Shintaro、Sasou Ai、Matsumoto Naomi、Suzuki Akio、Sakon Naomi、Goda Yuki、Takeyama Natsumi、Miyoshi Tatsuya、Marcotte Harold、Tanaka Tomoyuki、Hammarstrom Lennart、Kiyono Hiroshi	４．巻 222
２．論文標題 A Heterodimeric Antibody Fragment for Passive Immunotherapy Against Norovirus Infection	５．発行年 2020年
３．雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	６．最初と最後の頁 470～478
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/infdis/jiaa115	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 該当する

１．著者名 Yuki Yoshikazu、Kurokawa Shiho、Sato Shintaro、Sasou Ai、Matsumoto Naomi、Suzuki Akio、Sakon Naomi、Goda Yuki、Takeyama Natsumi、Miyoshi Tatsuya、Marcotte Harold、Tanaka Tomoyuki、Hammarstrom Lennart、Kiyono Hiroshi	４．巻 －
２．論文標題 A heterodimeric antibody fragment for passive immunotherapy against norovirus infection	５．発行年 2020年
３．雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	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/infdis/jiaa115	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 Kimura Shunsuke、Nakamura Yutaka、Kobayashi Nobuhide、Shiroguchi Katsuyuki、Kawakami Eiryo、Mutoh Mami、Takahashi-Iwanaga Hiromi、Yamada Takahiro、Hisamoto Meri、Nakamura Midori、Udagawa Nobuyuki、Sato Shintaro、Kaisho Tsuneyasu、Iwanaga Toshihiko、Hase Koji	４．巻 11
２．論文標題 Osteoprotegerin-dependent M cell self-regulation balances gut infection and immunity	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Nature Communications	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） 10.1038/s41467-019-13883-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 Takahashi Ichiro、Hosomi Koji、Nagatake Takahiro、Tobou Hirokazu、Yamamoto Daiki、Hayashi Ikue、Kurashima Yosuke、Sato Shintaro、Shibata Naoko、Goto Yoshiyuki、Maruyama Fumito、Nakagawa Ichiro、Kuwae Asaomi、Abe Akio、Kunisawa Jun、Kiyono Hiroshi	４．巻 32
２．論文標題 Persistent colonization of non-lymphoid tissue-resident macrophages by Stenotrophomonas maltophilia	５．発行年 2019年
３．雑誌名 International Immunology	６．最初と最後の頁 133～141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/intimm/dxz071	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 Joo Sunyi、Suwanto Aldina、Sato Ayuko、Nakahashi-Ouchida Rika、Mori Hiromi、Uchida Yohei、Sato Shintaro、Kurashima Yosuke、Yuki Yoshikazu、Fujihashi Kohtaro、Kawaguchi Yasushi、Kiyono Hiroshi	4．巻 12
2．論文標題 A role for the CCR5?CCL5 interaction in the preferential migration of HSV-2-specific effector cells to the vaginal mucosa upon nasal immunization	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Mucosal Immunology	6．最初と最後の頁 1391～1403
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41385-019-0203-z	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 Motoyoshi Nagai, （他18名）, Shintaro Sato, Keiyo Takubo, Taeko Dohi, Koji Hase	4．巻 178
2．論文標題 Fasting-Refeeding Impacts Immune Cell Dynamics and Mucosal Immune Responses	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Cell	6．最初と最後の頁 1072～1087.e14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cell.2019.07.047	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 Kimura Shunsuke、Kobayashi Nobuhide、Nakamura Yutaka、Kanaya Takashi、Takahashi Daisuke、Fujiki Ryoji、Mutoh Mami、Obata Yuuki、Iwanaga Toshihiko、Nakagawa Tomoo、Kato Naoya、Sato Shintaro、Kaisho Tsuneyasu、Ohno Hiroshi、Hase Koji	4．巻 216
2．論文標題 Sox8 is essential for M cell maturation to accelerate IgA response at the early stage after weaning in mice	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6．最初と最後の頁 831～846
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1084/jem.20181604	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2件（うち招待講演　0件／うち国際学会　2件）

1．発表者名 Shitnaro Sato
2．発表標題 Human norovirus propagation in human induced pluripotent stem cell-derived intestinal epithelial cells
3．学会等名 Keystone Symposia - Tissue Organoids as Models of Host Physiology and Pathophysiology of Disease (J1)（国際学会）
4．発表年 2020年

1．発表者名 Shitnaro Sato
2．発表標題 Human norovirus propagation in human induced pluripotent stem cell-derived intestinal epithelial cells
3．学会等名 19th International Congress of Mucosal Immunology（国際学会）
4．発表年 2019年

〔図書〕　計1件

1．著者名 Shintaro Sato and David W. Pascual（分担執筆）	4．発行年 2020年
2．出版社 ACADEMIC PRESS, INC.	5．総ページ数 12
3．書名 Mucosal Vaccines, 2nd ed.　- Ch.28：M Cell-Targeted Vaccines	

〔出願〕　計1件

産業財産権の名称	発明者	権利者
ヒトノロウイルスGII.2特異的抗体	幸　義和、清野 宏、佐藤 慎太郎	同左
産業財産権の種類、番号	**出願年**	**国内・外国の別**
特許、特願2022-44887	2022年	国内

〔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