

令和 6 年 9 月 25 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07530

研究課題名（和文）脳マラリア発症に関わる宿主因子の同定と病態メカニズムの解明

研究課題名（英文）Identification of host pathogenic factors responsible for development of cerebral malaria

研究代表者

久枝 一 (Hisaeda, Hajime)

国立感染症研究所・寄生動物部・部長

研究者番号：50243689

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：マラリアは50万人もの死者を出す世界最大の感染症であり、死因の大部分は脳マラリアが占める。本研究では、脳マラリア患者サンプルの解析から、その重症化因子を抽出し、その関与をマウスモデルで検討した。

脳マラリア患者で増加し、治療後には低値を示す28種のタンパク質を候補とした。そのうち、TSLP、IL-33、IL-34、IL-28A、Fgf-1、MPOの遺伝子欠損マウスを得て、脳マラリア発症への関与を検討した。MPOは脳マラリア発症に寄与するが、他の分子の発症への関与はなかった。MPOの発症メカニズムは、感染赤血球が血管内皮細胞への接着を増強であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

開発途上国で社会経済的問題となっているマラリアの病態を理解することはそのコントロールに重要である。本研究では、致死的合併症である脳マラリアの発症に関わる宿主分子を明らかにし、新たな予防法や治療法の基盤となる知見を得ることを目的とした。

ウガンダで得た脳マラリア患者サンプルを用いて、脳マラリアで特異的に増加する蛋白質のうち、6種について遺伝子欠損マウスを得た。唯一、MPOが発症に関与することが明らかにできた。今後は、MPOによる脳マラリア発症メカニズムを理解し、治療法への応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Malaria is the world's largest infectious disease, causing up to 500,000 deaths, with cerebral malaria accounting for the majority of deaths. In this study, we extracted factors that aggravate the severity of cerebral malaria through analysis of cerebral malaria patient samples, and examined their involvement in a mouse model.

Twenty-eight proteins that increase in cerebral malaria patients and show low levels after treatment were selected as candidates. Among these, we obtained gene-deficient mice for TSLP, IL-33, IL-34, IL-28A, Fgf-1, and MPO, and investigated their involvement in the development of cerebral malaria. MPO contributes to the onset of cerebral malaria, but no other molecules were involved in the onset. The pathogenic mechanism of MPO was suggested to be enhanced adhesion of infected red blood cells to vascular endothelial cells.

研究分野：寄生虫学

キーワード：マラリア 脳マラリア バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

マラリアはハマダラカに媒介されるマラリア原虫による世界最大規模の感染症で、年間2億人以上が感染し、50万人もの死者を出し続けている。今なおマラリアが問題となっている原因として、薬剤耐性原虫の拡散に加え、マラリアに対するワクチンが得られていないことが挙げられる。マラリアワクチンの開発のためには、マラリアに対する防御免疫応答を明らかにする必要がある。一方で、マラリアの死因となる重症マラリアである脳マラリアの病態にも免疫応答が関係しているように、防御と重症化は紙一重のバランスに左右されている。したがって、マラリアのコントロールには防御免疫と病的免疫の両者を詳細に理解する必要がある。

これまでもマラリアに対する免疫応答に関する研究は精力的に行われており、一方ではマラリア患者を対象とした臨床疫学的に、他方ではマウスモデルを用いた実験的アプローチを用いて防御免疫と病理免疫の知見は集積してきた。患者で得られた結果がマウスで再現され、マウスを用いて詳細に防御メカニズムや病理機転を検討し、最終的にはヒトへフィードバックできるような予防的、あるいは治療的手段を見出せれば理想的である。しかしながら、患者で得られた結果が必ずしもマウスで得られる知見と合致しないこともあり、マウスでの詳細な検討が困難な場合が多い。同様に、マウスで得られる緻密な実験的な結果がヒトでは全く反映されないこともある。

2. 研究の目的

本研究では、ヒトとマウスに共通して真に防御と病理に働く分子を見出し、その分子の働きを解析することで、マラリアの防御応答と病理のメカニズムを明らかにすることを目的とする。ヒトで得られる結果に基づいて、動物モデルでの検証を行う計画は、臨床応用を目指す基礎医学の王道的アプローチである。その基盤に重症と軽症の患者を比較することによって病態形成に直結する分子を抽出する試みは独自性が高い。また、マラリア患者の血中タンパク質を網羅的に解析することによって、これまで知られていない未知の分子の関与という新規性の高い発見も期待できる。申請者らはマウスモデルを用いて、マラリア免疫に関する研究を行ってきた。マウスを用いた検討は申請者の得意とするところであり、本申請でヒトの病態に関わる分子が同定できれば、他の追従を許さない高いレベルでマウスでの検証を行うことができる。

3. 研究の方法

(1) HQ-PLEX 法を用いた網羅的候補分子の検索

重症と軽症マラリア患者の病期と回復期、さらに健常者の血漿を用いて、主要な免疫分子を含む100以上の分子を検出できる HQ-PLEX 法という蛍光ビーズとフローサイトメーターを用いる方法で網羅的に定量した。蛍光強度の異なる各々のビーズにはタンパク質に対する抗体が結合しており、血清中のタンパク質と結合する。さらに検出用の抗体はビオチン化されており、ストレプトアビジンと蛍光色素でラベルしており、蛍光強度を測定することで目的とする蛋白を定量できる。免疫分子だけでなく、栄養や代謝に関する分子等様々な分子の発見が期待できる。

(2) マウスモデルでの重症化因子の解析

マラリアで問題となるのは、マラリアによる死亡の原因の大部分を占める脳マラリアであり、その発症メカニズムを理解することが重要である。そこで、まずは重症化因子を脳マラリアマウスモデルで詳細に検討する。C57BL/6 (B6) マウスにマラリア原虫 *Plasmodium berghei* ANKA 株(PbA)を感染させると、ほとんどのマウスが感染後7～9日と原虫がそれほど増加していない早期に中枢神経症状を呈して死に至り、脳血管の感染赤血球による閉塞も見られることから脳マラリアのモデルとなる。

脳マラリア発症時の候補分子の動態の解析

PbA 感染 B6 マウスから経時的に血液を採取し、実際にヒトと同様に候補因子が増加するかを ELISA 法にて確認する。増加を示す分子については以降の解析を行う。

候補分子の阻害・中和の脳マラリア発症への影響

PbA 感染 B6 マウスに重症化因子の阻害剤あるいは重症化因子に対する中和抗体を投与した時の脳マラリアの発症を、中枢神経症状の有無、静脈投与したエバンスブルーの脳実質への漏出で評価できる脳血液関門の破綻、生死で観察する。

重症化因子欠損マウスでの感染実験

重症化因子を遺伝的に欠損するマウスに PbA を感染させ脳マラリアを発症するかどうかを検討することで、さらにこれらの因子の関与を確定する。

重症化分子による脳マラリア発症メカニズムの探索

重症化因子がどのように脳マラリアを発症させるのかを、感染時の免疫学的・病理学的指標、脳マラリア発症に関わる病的 T 細胞の活性化・脳への走化・実質への浸潤、脳血管内皮細胞のアポトーシス、脳血管関門の破綻を検討する。特に野生型マウスと(3)で脳マラリアを発症しなくなった変異マウスを比較することで解明を試みる。

4. 研究成果

(1) HQ-PLEX 法を用いた網羅的候補分子の検索

ウガンダで得た脳マラリアを含む重症患者、軽症マラリア患者、健常者の血清サンプル中の 106 種の宿主タンパク質を、HQ-PLEX 法で網羅的に定量した。多くのタンパク質が感染により著しく増減していることがわかり、マラリアの炎症の強力さが見取れた。その中でも、脳マラリア患者血清中で増加し、軽症患者や健常者で変化しない 28 のタンパク質を同定した。これらのいずれもが、脳マラリア患者の治療後の血清中では元のレベルに戻ることも確認でき、重症化因子あるいは脳マラリアのバイオマーカー候補であることを見出した(表1)。

表 1. ウガンダのマラリア患者の血中タンパク質解析のまとめ

軽症	重症	血中タンパク質
	不変	Eotaxin, IL-22, IL-17A, VEGF-A, GASP-1, Survivin, Cystatin, IGFBP-6, TIMP-2
不変	増加	IL-6, IL-8, IL-1RA, G-CSF, GM-CSF, IFN- α 2, IL-3, IL-5, IL-7, IL-20, IL-21, IL-29, IL-33, IL-28A, IL-17F, IL-1 α , MPO, TSLP, MIP-1 α , TNF- β , HGF, IFN- β , Resistin, FGF-1, FGF-19, Flt-3L, Granzyme
	減少	IFN- γ
	不変	IL-34, APRIL, CD14, Endoglin, ICAM-1, RANKL
増加	増加	IL-10, IP-10, MCP-1, RANTES, IL-13, IL-12/23, M-CSF, Fractalkine, TAC, IL-23, IL-27, MIP-1b, OSM, SCF, TIM-1, OPN, E-selectin, TNFR1, VCAM-1, BMP2, BMP4, GDF15, IGFBP3, IGFBP5, NGAL, PAPP, SLPI, ST2, TIMP1
	減少	IL-2
	不変	none
減少	増加	none
	減少	IL-4, IL-12, MCP3, TGF- β , ANGPT, BDNF, EGF, FGF basic, Insulin, Leptin, MIF, OPG, PDGF-AB, TGF- α , TPO, VEGF-C, β -NGF, CD25, RAGE

(2) マウスモデルでの重症化因子の解析

Myeloperoxidase (MPO)の脳マラリア病態形成への関与

脳マラリアの患者で増加が著しかった分子に Myeloperoxidase(MPO)が含まれる。この分子の脳マラリアの病態への関与を検討するために MPO 遺伝子欠損マウスに実験的脳マラリアを生じるネズミマラリア原虫 *Plasmodium berghei* ANKA を感染させた。野生型 C57BL/6 マウスに *Plasmodium berghei* ANKA(PbA)を感染させると、感染後10日程度で痙攣や麻痺などの中枢神経症状を呈し、致死となる。一方、MPO 欠損マウスでは、野生型マウスと同様に血中の原虫血症率は増加していくものの、中枢神経症状を呈することなく感染後20日を経過しても生存した。さらに、感染した野生型マウスの血中には MPO が増加することも認められた。このように、ヒトの脳マラリア患者で顕著に増加し、軽症マラリア患者では増加が見られないMPOが、マウスにおいても脳マラリアモデルで増加しバイオマーカーとなりうること、さらには脳マラリアの発症にも関わっている脳マラリアの病原因子である可能性が示唆された。

ついで、MPO の脳マラリア発症における役割を検討した。脳マラリアの発症メカニズムとしては、マラリア原虫感染赤血球が血管内皮細胞に接着し毛細血管を閉塞させること、血管内皮細胞にダメージが生じ血液脳関門が破綻することが挙げられる。まずは、MPO の酵素活性による生じる次亜塩素酸などの次亜ハロゲン酸が血管内皮細胞に傷害を与える可能性を考慮し、感染した野生型マウスに MPO 阻害剤である、4-アミノベンゾヒドロジドを投与した。阻害剤の有無に関わらずマウスは脳マラリアを発症したことから、MPO の酵素活性、あるいは酵素による基質の減少や産物の増加の関与はなく、MPO 分子自体の物性が重要であることが考えられた。そこで、MPO が感染赤血球と血管内皮細胞の接着に関与する可能性を検討した。マウスの血管内皮細胞株を培養し、感染赤血球を加え、さらにそこに組換え MPO を添加した。感染赤血球のみでもわずかに結合するが、MPO の濃度依存的に感染赤血球の接着が増加することが明らかとなった。以上のことから、MPO は感染赤血球と血管内皮細胞の接着を促進させることで脳マラリアの発症に寄与していることが示された。

他の重症化候補分子の脳マラリアモデルでの関与

インターロイキン33(IL-33)、IL-34、IL-28A、Fibroblast growth factor-1 (Fgf-1)、Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) も脳マラリア患者で増加していた分子であり、これらの関与を CRISPR-Cas9 システムを用いて作成した、IL-33 欠損マウス、IL-34 欠損マウス、IL-28A 欠損マウス、Fgf-1 欠損マウス、TSLP 欠損マウスを用いて検討した。野生型マウスに PbA を感染させ、脳マラリアを発症する時期の血清中に、いずれのサイトカインの増加は認めなかった。また、いずれの遺伝子欠損マウスも、野生型マウスと同様に脳マラリアを起こし致死性になることが明らかになった。以上のことから、これら IL-33、IL-34、IL-28A、Fgf-1、TSLP は脳マラリアのバイオマーカーにはなり得ないこと、脳マラリアの発症にも関わらないことが示された。

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 8件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Saito-Nakano Y, Umeki Y, Shimokawa C, Kobayashi K, Hashimoto K, Takada T, Makii C, Hasebe R, Yoshida Y, Nakajima R, Kobayashi S, Hisaeda H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Prevalence and metronidazole resistance of <i>Trichomonas vaginalis</i> among Japanese women in 2021	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 IJID Reg	6. 最初と最後の頁 130-135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijregi.2023.02.007	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 Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, Aoki R, Ishikane M, Iwamoto N, Sugiyama M, Suda W, Nakanishi Y, Terada-Hirashima J, Kimura M, Nishijima T, Inooka H, Miyoshi-Akiyama T, Kojima Y, Shimokawa C, Hisaeda H, Zhang F, Yeoh YK, Ng SC, Uemura N, Itoi T, Mizokami M, Kawai T, Sugiyama H, Ohmagari N, Ohno H.	4. 巻 164
2. 論文標題 Human gut microbiota and its metabolites impact immune responses in COVID-19 and its complications	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 272-288
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1053/j.gastro.2022.09.024	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 Kolli SK, Molina-Cruz A, Araki T, Geurten FJA, Ramesar J, Chevalley-Maurel S, Kroeze HJ, Bezemer S, de Korne C, Withers R, Raytselis N, El Hebieshy AF, Kim RQ, Child MA, Kakuta S, Hisaeda H, Kobayashi H, Annoura T, Hensbergen PJ, Franke-Fayard BM, Barillas-Mury C, Scheeren FA, Janse CJ.	4. 巻 119
2. 論文標題 Malaria parasite evades mosquito immunity by glutamine cyclase-mediated post translational protein modification	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	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.2209729119	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 Imai T, Ngo-Thanh H, Suzue K, Shimo A, Nakamura A, Horiuchi Y, Hisaeda H, Murakami T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Live vaccination with blood-stage <i>Plasmodium yoelii</i> 17XNL prevents the development of experimental cerebral malaria	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccines (Basel)	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） 10.3390/vaccines10050762	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 2. Ngo-Thanh H, Thuy TD, Suzue K, Kamitani W, Yokoo H, Isoda K, Shimokawa C, Hisaeda H, Imai T	4. 巻 151
2. 論文標題 Long-term acrylamide exposure exacerbates brain and lung pathology in a mouse malaria model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Food Chem Toxicol.	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.fct.2021.112132	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 3. Shimokawa C, Kato T, Takeuchi T, Ohshima N, Furuki T, Ohtsu Y, Suzue K, Imai T, Obi S, Ochiai A, Izumi T, Sakurai M, Arakawa H, Ohno H, Hisaeda H	4. 巻 11
2. 論文標題 CD8+ regulatory T cells are critical in prevention of autoimmune-mediated diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 記載なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15857-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 Ngo-Thanh H, Sasaki T, Suzue K, Yokoo H, Isoda K, Kamitani W, Shimokawa C, Hisaeda H, Imai T	4. 巻 50
2. 論文標題 Blood-cerebrospinal fluid barrier: another site disrupted during experimental cerebral malaria caused by Plasmodium berghei ANKA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Parasitology	6. 最初と最後の頁 1167-1175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpara.2020.07007	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 Imai T, Suzue K, Ngo-Thanh H, Shimokawa C, Hisaeda H	4. 巻 8
2. 論文標題 Potential and limitations of cross-protective vaccine against malaria by blood-stage naturally attenuated parasites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 記載なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines8030375	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 Obi S, Shimokawa C, Katsuura M, OIia A, Imai T. Suzue K, Hisaeda H	4. 巻 42
2. 論文標題 IL-33 is essential to prevent high fat diet-induced obesity in mice infected with an intestinal helminth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasite Immunology	6. 最初と最後の頁 記載なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pim12700	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 Olia A, Shimokawa C, Imai T, Suzue K, Hisaeda H.	4. 巻 76
2. 論文標題 Suppression of systemic lupus erythematosus in NZB/WF1 mice infected with Hymenolepis microstoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasito	6. 最初と最後の頁 記載なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2020.102057	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 Araki T, Kawai S, Kakuta S, Kobayashi H, Umeki Y. Saito-Nakano Y, Sasaki T, Nagamune K, Yasutomi Y, Nozaki T, Franke-Fayard B, Khan SM, Hisaeda H, Annoura T	4. 巻 76
2. 論文標題 Three-dimensional electron microscopy analysis reveals endopolygeny-like nuclear architecture segregation Plasmodium oocyst development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 記載なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2019.102034	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 SHIMOKAWA C, OBI S, SHIBATA M, OLIA A, IMAI T, SUZUE K, HISAEDA H.	4. 巻 87
2. 論文標題 Suppression of obesity by an intestinal helminth through interactions with intestinal microbiota.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Infection and Immunity	6. 最初と最後の頁 記載なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/IAI.00042-19	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 IMAI T, SUZUE K, NGO-THANH H, ONO S, ORITA W, SUZUKI H, SHIMOKAWA C, OLIA A, OBI S, TANIGUCHI T, ISHIDA H, van KAER L, MURATA S, TANAKA K, HISAEDA H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Fluctuations of spleen cytokine and blood lactate, importance of cellular immunity in host defense against blood stage malaria Plasmodium yoelii.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 記載なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3398/fimmu.2019.02207.	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 OLIA A, SHIMOKAWA C, IMAI T, SUZUE K, HISAEDA H.	4. 巻 76
2. 論文標題 Suppression of systemic lupus erythematosus in NZBWF1 mice infected with Hymenolepis microstoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasitology International.	6. 最初と最後の頁 記載なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2020.102057.	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 OBI S, SHIMOKAWA C, KATUURA M, OLIA A, IMAI T, SUZUE K, HISAEDA H.	4. 巻 記載なし
2. 論文標題 IL-33 is essential to prevent high fat diet-induced obesity in mice infected with an intestinal helminth.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasite Immunology.	6. 最初と最後の頁 記載なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.111/pim/12700.	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 ARAKI T, KAWAI S, KAKUTA S, KOBAYASHI H, UMEKI Y, SAITO-NAKANO Y, SASAKI T, NAGAMUNE K, YASUTOMI Y, NOZAKI T, FRANKE-FAYARD B, KHAN SM, HISAEDA H, ANNOUNRA T.	4. 巻 76
2. 論文標題 Three-dimensional electron microscopy analysis reveals endopolygeny-like nuclear architecture segregation in Plasmodium oocyst development.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Parasitology International.	6. 最初と最後の頁 記載なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2019.102034.	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 Shimokawa C, Kato T, Takeuchi T, Ohno H, Hisaeda H.
2. 発表標題 Trehalose from parasitic worm prevents type 1 diabetes by communicating with gut microbes
3. 学会等名 Keystone symposia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sekiguchi A, Motegi S, Ishikawa O, Shimokawa C, Hisaeda H.
2. 発表標題 Prevention of drug-induced systemic sclerosis in mice infected with intestinal helminthes
3. 学会等名 第47回ヨーロッパ皮膚科研究学会 (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------	---------