

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07299

研究課題名(和文)肺静脈心筋自発活動における細胞間・組織間相互作用の高速3次元空間イメージング解析

研究課題名(英文) High-speed three dimensional spatial imaging analysis of cell and tissue interactions involved in the generation and propagation of automatic activity in the pulmonary vein myocardium

研究代表者

行方 衣由紀 (NAMEKATA, Iyuki)

東邦大学・薬学部・准教授

研究者番号：30510309

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：組織の立体構造を保持した肺静脈標本に高速3次元共焦点顕微鏡法および微小電極法を適用し、細胞から組織レベルまでの総合的視点から、自発活動の発生機序を解明することを目指した。本研究では緩徐脱分極に寄与するNa電流に注目した。Na電流は心筋の興奮時に一過性に流れる大電流成分(peak INa)と持続的に流れる小さな電流成分(late INa)の2つに大別される。摘出肺静脈組織標本の自発活動は、late INa遮断薬によって抑制され、peak INa遮断薬では抑制されなかった。その傾向は群抗不整脈薬でも同様だった。またNCC-3902は、心抑制をすることなく肺静脈心筋自発活動を抑制することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房細動は心房が1分間に400-600回程度の高頻度で不規則に細かく震える不整脈であり、我が国には約130万人の患者が存在するといわれている。本研究は心房細動の発生源として重要視されている肺静脈の電氣的自発活動に焦点を当て、組織の立体構造を保持した肺静脈標本に高速3次元共焦点顕微鏡法を適用し、細胞から組織レベルまでの総合的視点から、自発活動の発生および伝播機序を解明することを目的とする。本研究で得られる成果は、心臓における自動能の理解を深めるとともに、心房細動発生機序の解明および新しい治療薬開発への展開が期待でき、学術的・社会的に意義のある研究である。

研究成果の概要(英文)：We recorded the spontaneous automaticity from the myocardial layer of isolated pulmonary veins with high-speed 3-dimensional confocal microscopy and glass microelectrode technique. In this study, the role of the Na current in the automaticity of the pulmonary vein myocardium was examined in isolated guinea pig pulmonary vein cardiomyocytes and tissue preparations. GS-458967 inhibited the persistent component of the Na current (late INa) and suppressed the automaticity of the pulmonary vein myocardium. Pilsicainide inhibited only the transient component of Na current (peak INa) and had no effect on the firing frequency. Similarly, class I antiarrhythmic drugs which block the late INa inhibited the automaticity. NCC-3902, selective blockers of late INa, inhibited the automatic activity of the pulmonary vein myocardium, which appears to be promising as a drug for the pharmacological treatment of atrial fibrillation.

研究分野：薬理学

キーワード：薬理学 イメージング 肺静脈心筋 心房細動 自動能 抗不整脈薬

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 心房細動は患者数が多く(日本に130万人)、心原性脳梗塞を誘発するなど患者のQOLを損なうことから、治療意義の大きい不整脈である。これまで心房細動は心房筋の異常興奮が主要原因と考えられていたため、現在も治療薬は心臓にターゲットをおいた抗不整脈薬が使用されている。しかし近年、心房細動患者の9割以上は左心房に隣接する肺静脈が不整脈の源であり、さらに肺静脈に迷入している心筋組織から発生する異所性自動能が原因であることが判明した。従ってこの肺静脈自動能を抑制する薬物を見出すことができれば、心房細動の新たな治療戦略に繋がり、社会に大きく貢献できる。現在まで、肺静脈心筋細胞に存在する個々のイオンチャンネルに注目した基礎的検討はなされているが、肺静脈心筋の異所性自動能の発生機序や薬物応答性については未解明の点が多く、治療戦略を構築するための情報は極めて少ない。

(2) これまでの研究により肺静脈心筋は正常心拍を担う洞房結節心筋と同様に内向き整流性カリウム電流密度が小さく、膜電位が不安定なためにペースメーカー電位(緩徐脱分極)の形成を許容し、自発活動を顕在化させることを明らかにした。そこで本研究では緩徐脱分極に寄与する脱分極性電流を薬理的に検討することを目的とした。

### 2. 研究の目的

ナトリウム電流成分は、心筋の興奮時に一過性に流れる大電流成分(peak  $I_{Na}$ )と持続的に流れる小さな電流成分(late  $I_{Na}$ )の2つに大別される。本研究ではそれぞれのナトリウム電流が肺静脈心筋の緩徐脱分極にどのような寄与をしているのかを明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

Hartley系モルモット(350-450g雄)から心肺を摘出し、肺静脈組織標本を作製した。肺静脈心筋の自発活動は収縮力または活動電位として検出した。収縮力の測定にはアイソメトリックトランスデューサー、細胞内活動電位測定にはガラス微小電極を用いた。細胞形態及び細胞内 $Ca^{2+}$ 動態は、単離肺静脈心筋細胞に $Ca^{2+}$ 感受性蛍光プローブ(flouo-4 AM)を負荷し、高速走査型共焦点顕微鏡(A1-R; Nikon)を用いて可視化した。ナトリウム電流はwhole-cell voltage clamp法を適用し測定した。単離肺静脈心筋細胞に肺静脈心筋自発活動の緩徐脱分極相と同様に徐々に脱分極する電圧変化を与え電流を惹起した。その電流とナトリウムチャンネル遮断薬であるtetrodotoxinにより完全に遮断された電流との差分をlate  $I_{Na}$ として算出した。

### 4. 研究成果

(1) モルモットより摘出した肺静脈組織標本にガラス微小電極法を適用し、細胞内活動電位を取得した。ナトリウムチャンネル遮断薬であるtetrodotoxinは緩徐脱分極を抑制し、自発活動を減弱させた。ナトリウムチャンネルを介した電流は一過性成分であるpeak  $I_{Na}$ と持続性成分であるlate  $I_{Na}$ の2つに大別できる。そこでそれぞれを遮断する薬物を処置したところ、peak  $I_{Na}$ 選択的遮断薬であるpilsicainideは緩徐脱分極には影響を及ぼさず自発活動も抑制しなかったが、late  $I_{Na}$ 選択的遮断薬であるGS-458967はtetrodotoxinと同様に緩徐脱分極を抑制し、自発活動を減弱させた。一方、GS-458967は正常心拍を担う洞房結節の活動電位に加え、心房筋、心室筋の活動電位には影響を及ぼさなかった。以上の結果より、late  $I_{Na}$ は肺静脈心筋自発活動のみ寄与することが示唆されると同時に、late  $I_{Na}$ は肺静脈心筋の選択制御に有用なターゲットとなりうると考えられた。

(2) 現在、治療薬として用いられている群抗不整脈薬は左心房筋などの作業心筋のpeak  $I_{Na}$ を抑制することで異常な興奮伝導を抑制し、ペースメーカー由来の刺激に従った正常な状態に復帰させると考えられている。一方、これまでの研究成果を踏まえ、late  $I_{Na}$ は肺静脈心筋自発活動のような異常な電氣的興奮に関与すると推察されるが、群抗不整脈薬の効果を含め十分な検討はされていない。そこで群抗不整脈薬の肺静脈心筋自発活動への影響およびlate  $I_{Na}$ への作用を評価した。群抗不整脈薬のうち、aprimidine, flecainide, propafenoneは緩徐脱分極を抑制し、自発活動を減弱させた。一方、pilsicainide, cibenzoline, disopyramideは緩徐脱分極には影響を及ぼさず自発活動も抑制しなかった。以上より、群抗不整脈薬の中でも肺静脈心筋自発活動の抑制作用が異なることが判明した。さらに、whole-cell voltage clamp法を適用し群抗不整脈薬のlate  $I_{Na}$ 遮断作用を検討したところaprimidine, flecainide, propafenoneはlate  $I_{Na}$ を濃度依存的に減少させた。一方pilsicainide, cibenzoline, disopyramideはlate  $I_{Na}$ 遮断作用を持たなかった。以上の結果より、群抗不整脈薬の中にもlate  $I_{Na}$ 遮断作用を持つものが存在し、late  $I_{Na}$ 遮断作用を持つものと肺静脈心筋自発活動を抑制している薬物は一致していることが明らかとなった。すなわち、late  $I_{Na}$ 遮断作用の肺静脈心筋自発活動への有用性を示しており、late  $I_{Na}$ に着目した新薬開発への貢献に繋がると期待される。

(3) 上記(1)(2)の結果より、late  $I_{Na}$  は肺静脈心筋自発活動のような異常な電氣的興奮に関与すると推察されるが、十分な検討はされていない。そこで心房細動モデル動物での効果が確認されている NCC-3902 の標的イオンチャンネルを明らかにし、肺静脈心筋自発活動への作用を評価した。それぞれのイオンチャンネルを発現した細胞系に voltage clamp 法を適用し、NCC-3902 の標的イオンチャンネルを検討した。その結果、NCC-3902 は ナトリウムチャンネルのうち、peak  $I_{Na}$  へはほとんど作用せず、選択的に late  $I_{Na}$  を遮断した。またカリウムチャンネルやカルシウムチャンネルなど、その他の主要なイオンチャンネルに対しての作用は弱かった。さらに単離肺静脈心筋細胞においても NCC-3902 は濃度依存的に late  $I_{Na}$  を遮断しており、その 50% 有効濃度 ( $EC_{50}$ ) は  $0.60 \mu\text{M}$  だった。次に肺静脈心筋自発活動に対する NCC-3902 の作用を検討した。肺静脈心筋自発活動は摘出した肺静脈組織標本にガラス微小電極法を適用し、細胞内活動電位を測定したところ、NCC-3902 は濃度依存的に肺静脈心筋自発活動を抑制した。その  $EC_{50}$  は  $0.73 \mu\text{M}$  だった。これは late  $I_{Na}$  を抑制した濃度域と一致しており、NCC-3902 は late  $I_{Na}$  遮断作用により肺静脈心筋自発活動を抑制していることが示唆された。既存の抗不整脈薬を含め、心臓本体の機能を抑制してしまう薬物は、臨床上患者に使用する上で問題となる。そこで、右心室筋の収縮力および右心房の心拍数を測定し NCC-3902 の心臓本体に対する影響を評価した。その結果、NCC-3902 は収縮力および心拍数ともに大きな影響を及ぼさなかった。すなわち、NCC-3902 のような選択的な late  $I_{Na}$  遮断作用を有する薬物は、正常な心臓の機能には影響を与えることなく、肺静脈で発生する電氣的興奮を抑制することが示唆された。

## 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 11件）

1. 著者名 Hamaguchi Shogo, Morinou Ikue, Shiseki Yuko, Mikami Ayako, Seki Maika, Namekata Iyuki, Tanaka Hikaru	4. 巻 24
2. 論文標題 Mechanisms for the $\beta$ -Adrenoceptor-Mediated Positive Inotropy in Mouse Ventricular Myocardium: Enhancing Effect of Action Potential Prolongation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3926 ~ 3926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24043926	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 Hiiro Haruhito, Otsuka Kentaro, Hamaguchi Shogo, Namekata Iyuki, Tanaka Hikaru	4. 巻 6
2. 論文標題 Negative Chronotropic Effects of Class I Antiarrhythmic Drugs on Guinea Pig Right Atria: Correlation with L-Type $Ca^{2+}$ Channel Blockade	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J	6. 最初と最後の頁 104 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/j6010008	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 Hiiro Haruhito, Hashimoto Tatsuki, Mizoguchi Makoto, Kaneko Mika, Deguchi Nanoka, Takahashi Yuna, Hamaguchi Shogo, Namekata Iyuki, Tanaka Hikaru	4. 巻 46
2. 論文標題 Negative Inotropic Effects of Class I Antiarrhythmics on Guinea Pig Ventricular Myocardium: Correlation with L-Type $Ca^{2+}$ Channel Blockade	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 133 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00644	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 Namekata Iyuki, Ryosuke Odaka, Shogo Hamaguchi, Hikaru Tanaka	4. 巻 30
2. 論文標題 Bioimaging for Study of the Myocardial Function: Fluorescence Microscopy Featuring the $Na^{+}$ - $Ca^{2+}$ Exchanger	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioimages	6. 最初と最後の頁 1 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11169/bioimages.30.1	査読の有無 無
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 Namekata Iyuki, Hiroy Haruhito, Odaka Ryosuke, Saito Taro, Hamaguchi Shogo, Tsukamoto Tadaaki, Ishikawa Ryutaro, Katayama Yoshimi, Kondo Yoshiki, Tanaka Hikaru	4. 巻 45
2. 論文標題 Inhibitory Effect of a Late Sodium Current Blocker, NCC-3902, on the Automaticity of the Guinea Pig Pulmonary Vein Myocardium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1644 ~ 1652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00362	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 Hamaguchi Shogo, Kariya Marin, Ozaki Aya F., Namekata Iyuki, Tanaka Hikaru	4. 巻 44
2. 論文標題 Contribution of ATP-Mediated Positive Feedback to Sympathetic Nerve-Induced Positive Inotropy in Guinea Pig Ventricular Myocardium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 458 ~ 460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00732	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 Hamaguchi Shogo, Abe Kohei, Komatsu Momoka, Kainuma Jun, Namekata Iyuki, Tanaka Hikaru	4. 巻 44
2. 論文標題 Positive Lusitropic Effect of Quercetin on Isolated Ventricular Myocardia from Normal and Streptozotocin-Induced Diabetic Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1894 ~ 1897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00580	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 Namekata Iyuki, Jitsukata Kento, Fukuda Ayumi, Odaka Ryosuke, Hamaguchi Shogo, Tanaka Hikaru	4. 巻 12
2. 論文標題 Intracellular Ca <sup>2+</sup> -Mediated Mechanisms for the Pacemaker Depolarization of the Mouse and Guinea Pig Sinus Node Tissue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 377 ~ 377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12030377	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 Irie Masahiko, Hiroyuki Haruhito, Kato Shu, Kuramochi Mizuki, Hamaguchi Shogo, Namekata Iyuki, Tanaka Hikaru	4. 巻 143
2. 論文標題 Differential effects of class I antiarrhythmic drugs on the guinea pig pulmonary vein myocardium: Inhibition of automatic activity correlates with blockade of a diastolic sodium current component	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 325 ~ 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.05.004	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 Namekata Iyuki, Odaka Ryosuke, Hamaguchi Shogo, Tanaka Hikaru	4. 巻 43
2. 論文標題 KB-R7943 Inhibits the Mitochondrial Ca <sup>2+</sup> Uniporter but Not Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> Exchanger in Cardiomyocyte-Derived H9c2 Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1993 ~ 1996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00747	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 Namekata Iyuki, Odaka Ryosuke, Hamazaki Shunsuke, Nisaka Hina, Hamaguchi Shogo, Tanaka Hikaru	4. 巻 44
2. 論文標題 Fluorescence Discrimination of Pharmacological Effects on the Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> Exchanger and Sarco-Endoplasmic Reticulum Ca <sup>2+</sup> -ATPase in Mouse Ventricular Cardiomyocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 154 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00701	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 石井帆風、阿部滉平、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 Streptozotocin誘発糖尿病マウス心筋の弛緩機能に対するQuercetinの作用
3. 学会等名 第144回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 倉持瑞季、日色啓仁、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 肺静脈心筋に対するI群抗不整脈薬の作用:緩徐脱分極相抑制とlateINa遮断の関係
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 斎藤太郎、大場亜衣子、高野祐大、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 ATX- は Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> 交換機構の逆方向回転モードの活性化を介して肺静脈心筋細胞の細胞内Na <sup>+</sup> 及びCa <sup>2+</sup> 濃度を上昇させる
3. 学会等名 第30回日本バイオイメーjing学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾高椋介、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 自発的 Ca <sup>2+</sup> transient の発生における Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> exchanger役割 モルモット洞房結節細胞での検討
3. 学会等名 第30回日本バイオイメーjing学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 行方衣由紀、日色啓仁、尾高椋介、斎藤太郎、倉持瑞季、瀧口正悟、田中光
2. 発表標題 肺静脈心筋自発活動に寄与するイオンチャンネル・トランスポーターの解明
3. 学会等名 第145回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 行方衣由紀、尾高棕介、實方健人、福田歩美、瀧口正悟、田中光
2. 発表標題 洞房結節自動能における細胞内Ca <sup>2+</sup> の関与：動物種による違い
3. 学会等名 2021年度生理研研究会「比較統合生理学的観点からの循環生理の解析」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾高棕介、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 Low Na <sup>+</sup> 液がモルモット洞房結節の自発的な電気活動とCa <sup>2+</sup> 動態に及ぼす影響
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 行方衣由紀、日色啓仁、尾高棕介、斎藤太郎、瀧口正悟、塚本匡顕、石川龍太郎、河合侑、片山義三、近藤嘉紀、田中光
2. 発表標題 新規遅延性ナトリウムチャネル電流阻害薬NCC-3902の抗不整脈作用
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾高棕介、大森瑠乃、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 モルモット肺静脈心筋細胞のCa <sup>2+</sup> トランジェント初期相の共焦点レーザー顕微鏡解析：心室筋細胞、心房筋細胞との比較
3. 学会等名 第142回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 日色啓仁、加藤州、倉持瑞季、入江雅彦、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 肺静脈心筋に対する 群抗不整脈薬の緩徐脱分極相におけるNa <sup>+</sup> 電流遮断作用
3. 学会等名 第142回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 假谷茉鈴、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 ATPのノルアドレナリン遊離促進作用が及ぼすモルモット心筋収縮力への影響
3. 学会等名 第142回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 行方衣由紀、石岡 沙奈恵、宮原 万里那、塚田 航平、川添 彩可、瀧口正悟、田中光
2. 発表標題 モルモット摘出大動脈標本における 群抗不整脈薬のアドレナリン 受容体遮断作用
3. 学会等名 第143回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 行方衣由紀
2. 発表標題 蛍光イメージング法を用いた心筋の多様性の研究
3. 学会等名 第29回日本バイオイメージング学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤太郎、大場亜衣子、高野祐大、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 モルモット肺静脈心筋細胞におけるATX- による細胞内イオン濃度変化とNa <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> 交換 機構の関与
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾高棕介、瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 モルモット洞房結節細胞の自発的Ca <sup>2+</sup> transient に対するNa <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> 交換機構の寄与の検討
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀧口正悟、行方衣由紀、田中光
2. 発表標題 心筋興奮収縮機構の発達変化
3. 学会等名 合同大会：第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>心筋-バーチャルラボラトリ  <a href="https://www.mnc.toho-u.ac.jp/v-lab/shinkin/index.html">https://www.mnc.toho-u.ac.jp/v-lab/shinkin/index.html</a></p>
---

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