

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：14202  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2020～2022  
課題番号：20K08838  
研究課題名(和文) 中東呼吸器症候群コロナウイルスの免疫回避機構の解明とそれに基づく新規ワクチン開発

研究課題名(英文) Study of immune invasion mechanism of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus.

研究代表者  
北川 善紀 (Kitagawa, Yoshinori)  
滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：00444448  
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)：Toll様受容体7/9依存性シグナル伝達経路(TLR7/9経路)は、形質細胞様樹状細胞による大量のインターフェロン(IFN)の産生に関与している。本研究では、中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)のアクセサリタンパク質ORF4bが、TLR7/9経路を阻害することを見いだした。核に局在するORF4bは、リン酸化酵素IKKと特異的に結合して、その大部分を細胞質から核内に引き込むことが分かった。さらに、ORF4bおよびIKKの変異体を用いた解析から、IKKを核内に隔離することと、転写因子IRF7のリン酸化プロセスを妨害することが、TLR7/9経路阻害に重要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

中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)は、中東地域で継続的に発生している新興の重症呼吸器感染症の原因ウイルスである。致死率が高く、くしゃみなどの飛沫を介して比較的容易に伝播するため、ハイリスク者への対応が望まれているが、現在までに有効な治療法はなく、またワクチンも開発されていない。本研究は、新規の弱毒ワクチンをデザインすることを目的として、MERS-CoVが備える宿主インターフェロン(IFN)システムを妨害する能力とその分子機構を明らかにする。本研究課題の成果は、MERS-CoVの病原性発現の理解につながるとともに、ワクチン開発に資する知見を提供できると期待される。

研究成果の概要(英文)：The Toll-like receptor (TLR)7- and TLR9-dependent signaling cascade is responsible for production of a large amount of alpha interferon by plasmacytoid dendritic cells upon viral infection. Here, we show that Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) accessory protein ORF4b has the most potential among the MERS-CoV accessory proteins to inhibit the TLR7/9-signaling-dependent alpha interferon production. ORF4b protein, which has a bipartite nuclear localization signal, was found to bind to IKKalpha, a kinase responsible for phosphorylation of interferon regulatory factor (IRF)7. This interaction caused relocation of a large proportion of IKKalpha from the cytoplasm to the nucleus. Studies using ORF4b and IKKalpha mutants demonstrated that ORF4b protein inhibited IKKalpha-mediated IRF7 phosphorylation by sequestering IKKalpha in the nucleus and by impeding the phosphorylation process of cytoplasmic IKKalpha.

研究分野：ウイルス学

キーワード：MERSコロナウイルス 免疫回避 インターフェロン アクセサリ蛋白質 自然免疫 コロナウイルス

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV: Middle-East Respiratory Syndrome-coronavirus) は、2012年に同定され、それ以降もサウジアラビアなどのアラビア半島全域で散発的に発生している新興の重症呼吸器感染症の原因ウイルスである。自然宿主であるヒトコブラクダから、くしゃみや咳によって生じた飛沫を介して人間に伝播し、その致死率は30%におよぶ。また、病院施設内での集団感染など限定的なヒト間感染も報告されているため、家畜ラクダとの接触機会の高い畜産関係者や医療従事者などのハイリスク者への対策が望まれているが、現在までに特異的な治療法はなく、有効なワクチンの開発が求められている。

(2) MERS-CoVのようなウイルスの高病原性を規定する要因の一つとして、宿主免疫システムを回避する能力、特に宿主インターフェロン (IFN) システムを妨害する能力が注目されている (図1)。MERS-CoVでは、複数のアクセサリ蛋白質 (ORF4a や ORF4b など) が IFN の産生や応答のプロセスを妨害すると既に報告されており、実際にアクセサリ蛋白質の多くを発現しない組換え MERS-CoV を作成すると、ウイルスは弱毒化する。しかし、作成された組換えウイルスは増殖能が親株と比較して著しく悪化し、IFN 非産生培養細胞を使っても十分な力価のウイルスを得ることは難しかった。この極端な増殖能の低下は、欠損させたアクセサリ蛋白質の中に、ウイルス増殖に関係する機能 (ゲノムの転写複製や出芽など) が含まれているためだと考えられた。

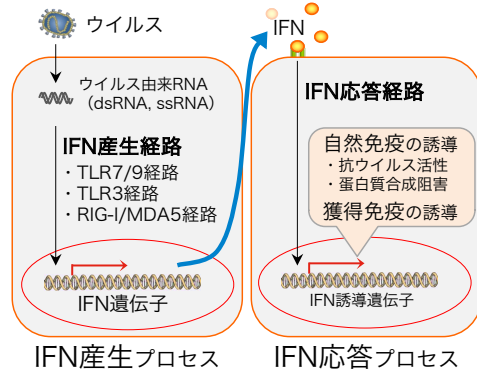


図1. 宿主 IFN システム

(3) MERS-CoVのようなRNAウイルスに対してIFNを産生誘導するシグナル伝達経路には、RIG-I/MDA5経路とTLR3経路、TLR7経路の3つが知られている (図2)。その中でも、TLR7経路は形質細胞様樹状細胞 (pDC: plasmacytoid dendritic cell) だけが備える特別なシグナル伝達経路で、IFN- $\alpha$  の大量産生に関わることが知られている。pDCでは、エンドソーム膜に存在するTLR7がウイルス性RNAを認識するセンサー分子として機能し、下流のシグナル伝達分子 (MyD88 や TRAF6, IKK $\alpha$ , IRF7) を活性化して、IFN- $\alpha$  や IFN- $\beta$  の産生を誘導することが明らかになっている。

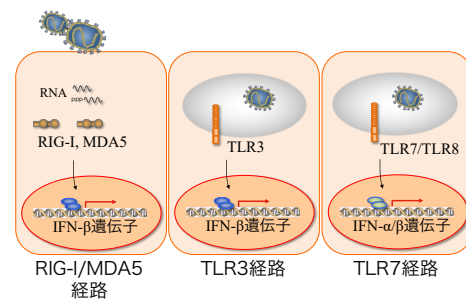


図2. RNAウイルスに対するIFN産生経路

## 2. 研究の目的

- (1) MERS-CoVアクセサリ蛋白質が備える宿主IFNシステムを妨害する能力 (抗IFN活性) を網羅的に理解する。
- (2) 抗IFN活性を有するアクセサリ蛋白質が、宿主IFNシステムをどのように阻害するのか、その分子機構を明らかにし、阻害活性に関わる領域を同定する。
- (3) 上記で得られた知見を基にして、抗IFN活性を喪失させた、適切な弱毒ワクチンのデザインを考察する。

## 3. 研究の方法

### (1) 宿主IFNシステムに関わるシグナル伝達経路の再構築系

① IFN産生経路の再構築系: 培養細胞内で、それぞれの経路に関わるシグナル伝達分子を過剰発現させ、IFN産生経路を再構成した。293T細胞やHeLa細胞などの培養細胞に、IFN- $\alpha$ プロモータ下流にホタルルシフェラーゼ遺伝子を挿入したレポータープラスミド pGV- $\alpha$ 6 と、チミジンキナーゼ (TK) プロモータ下流にウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子を配した pRL-TK (内部コントロール)、各シグナル伝達分子発現プラスミド、さらにウイルス蛋白質発現プラスミドを導入した。24時間後に、細胞抽出液を回収してホタルルシフェラーゼとウミシイタケルシフェラーゼ活性をそれぞれ測定し、後者に対する前者の比で、ウイルス蛋白質のIFN- $\alpha$ 産生シグナル阻害能を評価した。

② IFN応答経路の再構築系: 培養細胞にISRE (Interferon stimulated response element) 下流にホタルルシフェラーゼ遺伝子を挿入したレポータープラスミド pISRE-TA-luc と pRL-TK、ウイルス蛋白質発現プラスミドを導入した。24時間後、IFN- $\alpha$  (1,000 U/ml) で6時間処理した。その後、細胞抽出液を回収してホタルルシフェラーゼとウミシイタケルシフェラーゼ活性をそれぞれ測定し、後者に対する前者の比から、ウイルス蛋白質のIFN応答経路阻害能を評価した。

## (2) 蛋白質の細胞内局在とリン酸化の検出

TLR7 経路に関わるシグナル伝達分子またはウイルス蛋白質発現プラスミドを培養細胞に導入し、24 時間後に細胞を固定した。その後、各蛋白質に対する抗体を用いた蛍光抗体法により細胞内局在を評価した。また、転写因子 IRF7 のリン酸化は、抗リン酸化 IRF7 抗体を用いたウェスタンブロット法にて評価した。

## (3) ウイルス蛋白質とシグナル伝達分子の相互作用の評価

TLR7 経路に関わるシグナル伝達分子またはウイルス蛋白質発現プラスミドを培養細胞に導入し、24 時間後に細胞抽出液を回収した。各蛋白質にはタグ (FLAG タグ等) を付加しており、同タグ抗体にて免疫沈降し、そこに含まれる蛋白質をウェスタンブロット法により解析した。

## 4. 研究成果

### (1) アクセサリー蛋白質が備える抗 IFN 活性の網羅的解析

MERS-CoV のゲノムには、ORF3 及び ORF4a、ORF4b、ORF5、ORF8b の 5 種のアクセサリー蛋白質がコードされている。そこでまず始めに、これらのアクセサリー蛋白質が備える抗 IFN 能の全体像を把握するため、3 つの IFN 産生経路に対する阻害活性を、再構築系を用いて網羅的に解析した。その結果、ORF4b は TLR3 経路と RIG-I/MDA5 経路、TLR7 経路の主要 3 経路をすべて阻害すること、また ORF4a は RIG-I/MDA5 経路を、ORF8b は TLR7 経路を特異的に阻害することが分かった。次に、IFN 応答経路に対する阻害活性を解析したところ、ORF4b にのみ IFN 応答経路を抑制する活性が認められた。

以上の結果から、ORF4b は宿主 IFN システムに関わるすべてのシグナル伝達経路を妨害するキ一分子であることが示された。

### (2) ORF4b と ORF8b の TLR7 経路阻害過程と標的分子の探索

上記(1)で見いだした抗 IFN 活性のうち、ORF4b および ORF8b による TLR7 経路阻害活性はこれまでに報告されていない新規活性であったことから、これらの阻害ステップと標的分子の探索を試みた。TLR7 経路が活性化すると、転写因子 IRF7 がリン酸化されて核移行し、最終的に IFN- $\alpha/\beta$  の産生を誘導する。そこで、ORF4b と ORF8b の IRF7 に対する影響を評価した結果、両蛋白質は共に、IRF7 の核移行とリン酸化を強く阻害することがわかった。これらの結果から、両蛋白質は IRF7 活性化までのシグナル伝達の過程を妨害していることが示唆された。

続いて、それぞれの標的分子を探索するため、TLR7 経路に関わるシグナル分子との相互作用を検討したところ、ORF4b は IRF7 のリン酸化に関わるキナーゼ IKK $\alpha$  と特異的に結合することがわかった (図 3)。一方、ORF8b と結合するシグナル分子は見つけることができなかつたため、以降は ORF4b の解析を進めた。

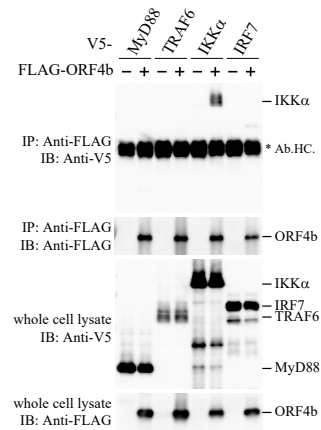


図 3. ORF4b と TLR7 経路シグナル伝達分子との結合

### (3) ORF4b の TLR7 阻害能に対する IKK $\alpha$ 結合の重要性の評価

上記(2)により、IKK $\alpha$  が ORF4b の標的分子である可能性が示唆された。そこで、ORF4b の IKK $\alpha$  との結合領域を明らかにし、IKK $\alpha$  結合能を消失した ORF4b 変異体を作成することを試みた。ORF4b (全長 246 aa) の複数の欠損変異体を作成 (図 4A) し、IKK $\alpha$  との結合能を評価した結果、N 末から 61-120 aa の領域が IKK $\alpha$  との結合に重要であることが示唆された (図 4B)。

続いて、作成した欠損変異体の性状を評価した結果、IKK $\alpha$  結合能を保持する欠損変異体 (ORF4bD1 および ORF4bD3、ORF4bD4) はいずれも TLR7 経路阻害能および IRF7 リン酸化阻害能

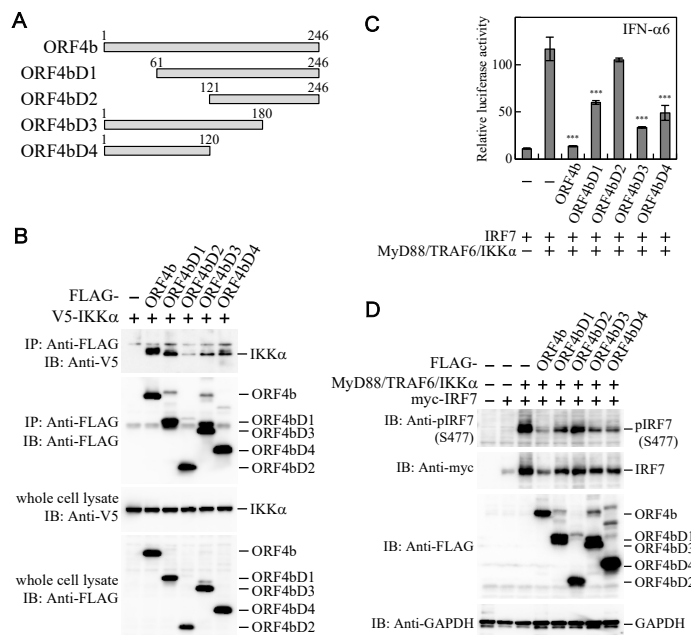


図 4. ORF4b 欠損変異体の IKK $\alpha$  結合能と TLR7 経路阻害能の評価

を保持していたのに対して、結合領域を含まない D2 変異体 (121-246 aa) はどちらの阻害能も喪失していた (図 4C と D)。

以上の結果から、ORF4b が備える TLR7 経路阻害能には IKK $\alpha$  との結合が重要であることが示唆された。

#### (4) ORF4b と IKK $\alpha$ の細胞内局在と核内への引き込み

ORF4b は核移行シグナル (NLS: 図 5A の site1 および site3) を持ち、通常は主に核内に存在する。一方、IKK $\alpha$  は細胞質に局在することが知られている。そこで、ORF4b と IKK $\alpha$  が細胞のどこで会合しているのかを調べるため、各蛋白質の細胞内局在を評価した。その結果、ORF4b を発現する細胞では、IKK $\alpha$  は細胞質から核内に移行し、ORF4b と共局在することが明らかになった (図 5B 上から 3 段目)。

続いて、NLS やその近傍部位に変異を導入した変異体を作成して同様に解析したところ、NLS 変異体 (ORF4bm1 および ORF4bm3) を発現する細胞では、IKK $\alpha$  は核移行せず、NLS 変異体と共に細胞質に留まることが確認された (図 5B 上から 4 段目と 6 段目)。

以上の結果から、ORF4b は結合した IKK $\alpha$  を細胞質から核内に引き込んでいることが明らかになった。

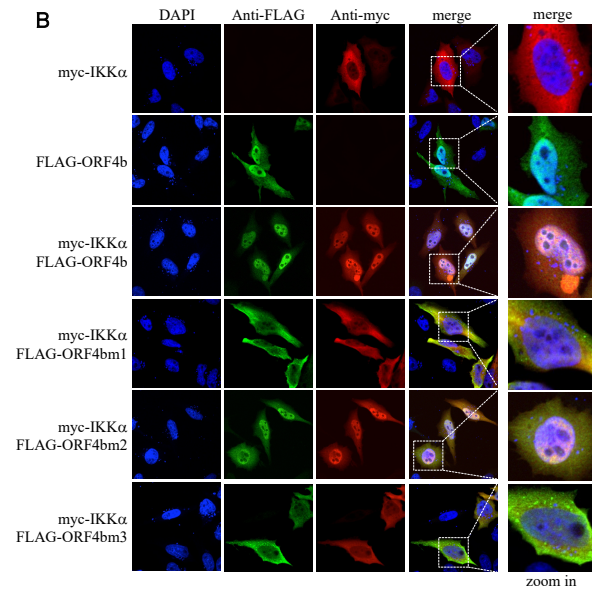


図 5. ORF4b NLS 変異体と IKK $\alpha$  の細胞内局在

#### (5) IKK $\alpha$ の核内への引き込みと TLR7 経路阻害能の関係性の評価

上記 (4) により明らかになった、ORF4b による IKK $\alpha$  の核内への引き込みが、TLR7 経路の阻害に関係するのかを検証した。まず、NLS 変異体 (ORF4bm1 および ORF4bm3) が IKK $\alpha$  との結合能を保持することを確認した後、これら NLS 変異体の TLR7 経路阻害能を評価した。その結果、ORF4bm1 および ORF4bm3 では、野生型と比べて 20%ほど阻害能が減弱することが分かった (図 6A)。転写因子 IRF7 リン酸化に対する阻害能についてもほぼ同様の傾向が観察された (図 6B)。

これらの結果から、ORF4b による IKK $\alpha$  の核内への引き込みは、TLR7 経路の阻害に参与するものの十分ではなく、別の阻害機構が存在することが示唆された。

#### (6) IKK $\alpha$ による IRF7 リン酸化プロセスに対する ORF4b の阻害活性

ORF4b が IKK $\alpha$  による IRF7 のリン酸化を直接的に妨害するか検証するため、IKK $\alpha$  の恒常的活性化変異体 (IKK $\alpha$  S176E) を用いて、IRF7 のリン酸化プロセスへの影響を評価した。その結果、ORF4b は IKK $\alpha$  S176E に誘導される IRF7 リン酸化

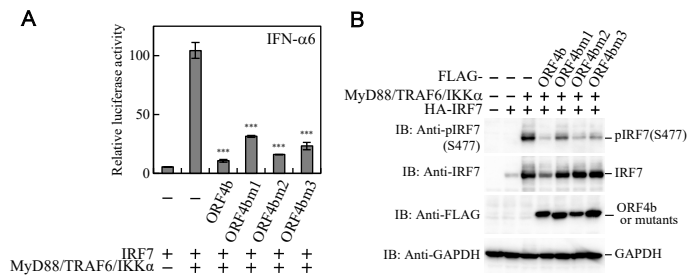


図 6. ORF4b NLS 変異体の TLR7 経路阻害能と IRF7 リン酸化阻害能

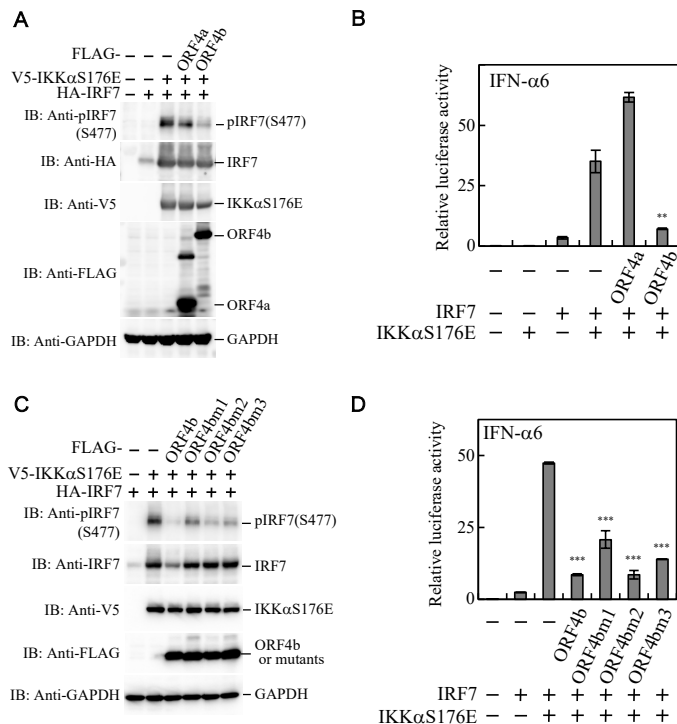


図 7. ORF4b による IKK $\alpha$  リン酸化プロセスの阻害

および IFN 産生シグナルを強く抑制することが明らかになった (図 7A と B)。一方、NLS 変異体 (ORF4bm1 および ORF4bm3) による阻害は、上記(5)とほぼ同程度に減弱していた (図 7C と D)。以上の結果から、ORF4b は IKK $\alpha$  の核内への隔離と、IRF7 のリン酸化プロセスの妨害という、異なる 2 つの阻害機構によって TLR7 経路を阻害していることが明らかになった。

#### (7) 考察と今後の展望

ORF4b はこれまでに、RIG-I/MDA5 経路と TLR3 経路を抑制することが明らかになっていたが、本研究により TLR7 経路に対する阻害能力も備わることが分かり、RNA ウイルスに対する IFN 産生に関わるすべてシグナル伝達経路をブロックすることが明らかになった。中でも TLR7 経路は pDC による IFN の大量産生に関わる経路であることから、それを抑制する ORF4b は MERS-CoV の病原性発現にとって極めて重要な分子であると思われた。よって、ORF4b 全長の欠損または C 末 (121-246 aa) のみを発現する組換えウイルスは、弱毒ワクチンとして有力な候補になり得ると考えられた。しかし本研究では、ORF4b がウイルス増殖にも関与するかどうかは検証しておらず、ORF4b 変異ウイルスの増殖能は評価できていない。今後、組換えウイルスを作製した上で、増殖能や培養条件などを検討する必要がある。

また本研究では、ORF8b も TLR7 経路を阻害することが分かったが、そのメカニズムを明らかにすることはできなかった。今後、プロテオミクス解析などにより標的分子を探索して、阻害機構の全容を明らかにしたい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ishigaki Hirohito, Yasui Fumihiko, Nakayama Misako, Endo Akinori, Yamamoto Naoki, Yamaji Kenzaburo, Nguyen Cong Thanh, Kitagawa Yoshinori, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 An attenuated vaccinia vaccine encoding the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 spike protein elicits broad and durable immune responses, and protects cynomolgus macaques and human angiotensin-converting enzyme 2 transgenic mice from severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 and its variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	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/fmicb.2022.967019	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 Takeshita Masaru, Fukuyama Hidehiro, Kamada Katsuhiko, Matsumoto Takehisa, Makino-Okamura Chieko, Uchikubo-Kamo Tomomi, Tomabechi Yuri, Hanada Kazuharu, Moriyama Saya, Takahashi Yoshimasa, Ishigaki Hirohito, Nakayama Misako, Nguyen Cong Thanh, Kitagawa Yoshinori, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies with therapeutic effects in two animal models	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105596 ~ 105596
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2022.105596	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 Kitagawa Yoshinori, Tsukamoto Takumi, Itoh Masae, Gotoh Bin	4. 巻 596
2. 論文標題 Middle East respiratory syndrome coronavirus ORF4b protein inhibits TLR7 and TLR9 dependent alpha interferon induction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 2538 ~ 2554
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1873-3468.14486	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 Tanaka Yukie, Morita Naoko, Kitagawa Yoshinori, Gotoh Bin, Komatsu Takayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Human metapneumovirus M2-2 protein inhibits RIG-I signaling by preventing TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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/fimmu.2022.970750	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 Sakamoto Kento, Satoh Yuto, Takahashi Ken-ichi, Wakimoto Hiroshi, Kitagawa Yoshinori, Gotoh Bin, Ayata Minoru, Itoh Masae	4. 巻 573
2. 論文標題 Upregulation of viral RNA polymerase activity promotes adaptation of SSPE virus to neuronal cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virology	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virol.2022.05.006	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 Morita Naoko, Tanaka Yukie, Takeuchi Kenji, Kitagawa Yoshinori, Sakuma Ryusuke, Koide Naoki, Komatsu Takayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 SeV C Protein Plays a Role in Restricting Macrophage Phagocytosis by Limiting the Generation of Intracellular Double-Stranded RNA	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	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/fmicb.2022.780534	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 Satoh Yuto, Higuchi Kurara, Nishikawa Daichi, Wakimoto Hiroshi, Konami Miho, Sakamoto Kento, Kitagawa Yoshinori, Gotoh Bin, Jiang Da-Peng, Hotta Hak, Itoh Masae	4. 巻 102
2. 論文標題 M protein of subacute sclerosing panencephalitis virus, synergistically with the F protein, plays a crucial role in viral neuropathogenicity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of General Virology	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) 10.1099/jgv.0.001682	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 Ishigaki Hirohito, Nakayama Misako, Kitagawa Yoshinori, Nguyen Cong Thanh, Hayashi Kaori, Shiohara Masanori, Gotoh Bin, Itoh Yasushi	4. 巻 554
2. 論文標題 Neutralizing antibody-dependent and -independent immune responses against SARS-CoV-2 in cynomolgus macaques	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virology	6. 最初と最後の頁 97~105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virol.2020.12.013	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小路 卓弥、佐藤 友人、坂本 賢人、脇本 浩史、北川 善紀、後藤 敏、綾田 稔、伊藤 正恵
2. 発表標題 SSPEウイルスの神経病原性におけるM蛋白質の役割
3. 学会等名 日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中 幸枝、森田 奈央子、北川 善紀、後藤 敏、小松 孝行
2. 発表標題 ヒトメタニューモウイルスM2-2蛋白質はTRIM25を介したRIG-Iのコピキチン化を阻害してRIG-Iシグナルを遮断する
3. 学会等名 日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤靖, 石垣宏仁, 仲山美沙子, NGUYEN Thanh Cong, 北川善紀, 安井文彦, 小原道法, 石井健, 新開大史, 迫田義博, 喜田宏
2. 発表標題 霊長類モデルを用いたインフルエンザとCOVID-19のワクチン開発
3. 学会等名 日本実験動物学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北川善紀、野中梨聖、高澤博人、伊藤正恵、後藤敏
2. 発表標題 Middle East Respiratory Syndrome coronavirus ORF4b protein inhibits type I IFN signaling pathway through inhibition of STAT1/2 phosphorylation.
3. 学会等名 日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 坂本賢人、小浪海峰、樋口遙、姜大鵬、脇本浩史、亀田森羅、佐藤友人、北川善紀、後藤敏、高橋健一、堀田博、伊藤正恵
2. 発表標題 Role of the measles virus L protein in the development of subacute sclerosing panencephalitis.
3. 学会等名 日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 巨部 幸博、北川 善紀	4. 発行年 2022年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 280
3. 書名 最小にして人類最大の宿敵 病原体の世界 歴史をも動かすミクロの攻防	

〔産業財産権〕

〔その他〕

滋賀医科大学病理学講座微生物感染症学部門 <a href="http://www.shiga-med.ac.jp/~hqmicro/">http://www.shiga-med.ac.jp/~hqmicro/</a> 滋賀医科大学研究情報データベース <a href="https://sumsdbweb.shiga-med.ac.jp/profile/ja.22e55971ef457232146bfab8a7bdefa5.html">https://sumsdbweb.shiga-med.ac.jp/profile/ja.22e55971ef457232146bfab8a7bdefa5.html</a> Reaserchmap <a href="https://researchmap.jp/yoshikita46">https://researchmap.jp/yoshikita46</a> J-GLOBAL <a href="https://jglobal.jst.go.jp/detail?JGLOBAL_ID=200901011069750044">https://jglobal.jst.go.jp/detail?JGLOBAL_ID=200901011069750044</a>
---

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