

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：24405

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17418

研究課題名（和文）高齢発症関節リウマチにおけるCD8陽性制御性T細胞の機能解析

研究課題名（英文）Analysis of CD8+ regulatory T cells in elderly-onset rheumatoid arthritis

研究代表者

渡部 龍（Ryu, Watanabe）

大阪公立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：40723218

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）：合計40名の患者（EORA, n = 17, YORA, n = 23）が登録された。現在の疾患活動性と治療内容は両群間で同等であったが、IL-1、TNF、IFN-g、IL-2、IL-10など複数のサイトカインレベルはEORAで有意に上昇した。CD4+Tregの数は両群間で差がなかったが、CD8+Tregの数はEORAで有意に減少していた（ $p = 0.0033$ ）。CD8+ Treg数は、血漿中のMMP-3レベルと逆相関していた（ $r = -0.3331$, $p = 0.036$ ）。本研究の結果、EORA患者ではCD8+ Tregが本質的に欠損していることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の研究は、EORA患者のCD8+ Tregの欠乏を世界で初めて明らかにし、そのため、滑膜炎が抑制されず、MMP-3が過剰に放出されている可能性を報告した。そのため、今後、CD8+ Tregを回復させる治療法が、EORAの新たな治療戦略となりうる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：A total of 40 patients (EORA, n = 17; YORA, n = 23) were cross-sectionally enrolled. Current disease activity and treatment were comparable between the two groups; however, levels of multiple cytokines, including IL-1, TNF, interferon (IFN)-g, IL-2, and IL-10, were significantly increased in EORA. The number of CD4+ Tregs did not differ between the groups, but those of CD8+ Tregs were significantly decreased in EORA ($p = 0.0033$). The number of CD8+ Tregs were inversely correlated with plasma matrix metalloprotease (MMP)-3 levels ($r = -0.3331$, $p = 0.036$). Our study results revealed an intrinsic deficiency of CD8+ Tregs in patients with EORA, which leaves synovitis unchecked with excessive MMP-3 release.

研究分野：Rheumatology

キーワード：Rheumatoid arthritis Regulator T cells Synovitis

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

60歳以上の高齢発症の関節リウマチ (EORA) は、若年発症の関節リウマチ (YORA) と比較して、より高い疾患活動性とより早い関節破壊と関連している。しかし、原因となる免疫学的メカニズムは依然として不明です。

制御性 T 細胞 (Treg) は免疫抑制性 T 細胞サブセットであり、RA では CD4+ Treg が欠損および/または機能不全に陥っていることはすでに報告されている。しかし、CD8+ Treg は十分に検討されていない。

2. 研究の目的

本研究では、EORA における CD8+ reg の役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

3.1. 研究デザインと患者の選択

2020年4月から2021年3月までに京都大学病院を受診し、RAの治療を受けた患者を横断的に登録した。YORAとEORAを、それぞれ発症年齢が60歳未満と60歳未満のRAと定義した。

2.2. 臨床評価

登録された患者の医療記録は、年齢、性別、罹患期間、投薬治療、赤血球沈降速度 (ESR)、血清C反応性タンパク質 (CRP) 値、腫脹関節数、疼痛関節数などの臨床データが検討された。RAの疾患活動性は、DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、およびCDAIを使用してモニタリングされた。

2.3. 血漿タンパク質レベルの測定

IL-1、IL-6、TNF、インターフェロン-g (IFN-g)、IL-17、IL-2、IL-10、およびマトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP)-3の血漿タンパク質レベルは、Luminex® Discoveryを使用して評価された。

2.4. フローサイトメトリー

末梢血単核球 (PBMC) は、BD Vacutainer® CPTを使用した密度勾配遠心分離によって末梢血から単離された。フローサイトメトリー分析は、BD LSRFortessa (BD Biosciences) を使用し、データはFlowJoソフトウェア (Tree Star, Ashland, OR, USA) を使用して分析した。CD4+Foxp3+細胞をCD4+Treg、CD8+Foxp3+細胞をCD8+Tregと定義した。

2.5. 統計分析

すべての統計分析は、Prism 9を使用して実行した。すべてのデータの正規性は、コルモゴロフ-スミルノフ検定を使用して評価した。統計的有意性は、正規分布データについては対応のない両側スチューデント t 検定を使用し、正規分布していないデータについてはマンホイットニー U 検定を使用して決定した。相関関係は、データ分布に基づいてピアソン分析またはスピアマン分析を使用して決定した。カテゴリ変数はフィッシャーの直接確率検定を使用して分析した。Benjamini-Hochberg ステップダウン手順は、複数のテストを調整し、誤検出率を 0.05 に制御するために適用され、 $p < 0.05$ を有意とした。

2.6. 参加するための倫理の承認と同意

研究プロトコールは、京都大学倫理委員会によって承認された (R0357)。すべての参加者は、ヘルシンキ宣言の原則に準拠したすべての研究手順に対して書面によるインフォームドコンセントを提供した。

4. 研究成果

4.1. 登録患者の臨床的特徴

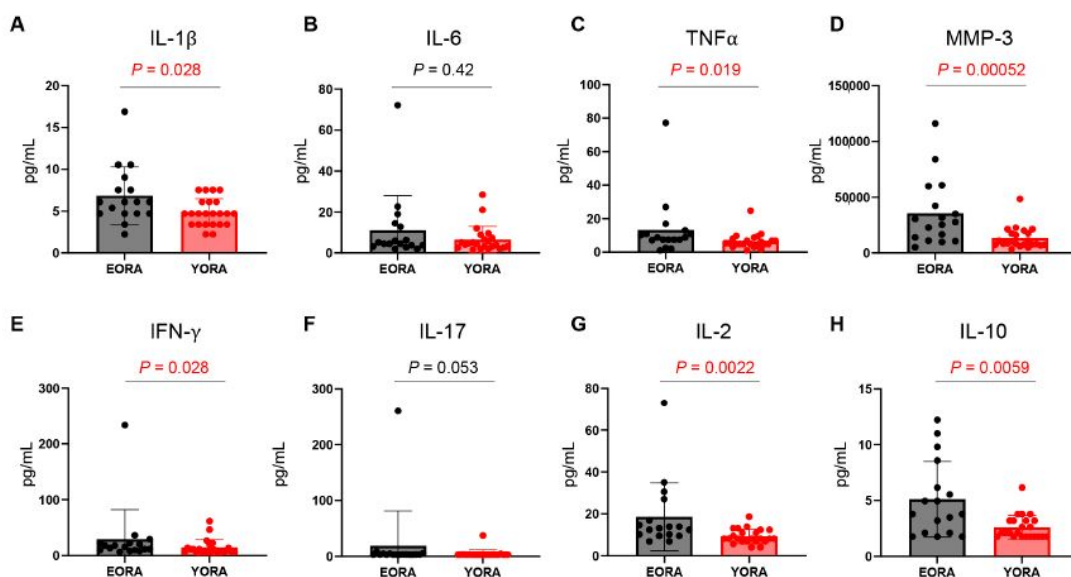
表 1 に、この研究に含まれた 40 人の患者 (EORA, $n = 17$ 、YORA, $n = 23$) の臨床的特徴をまとめた。EORA 患者は高齢であり ($p < 0.001$)、女性の割合が少なく ($p = 0.023$)、RF ($p = 0.003$) および ACPA の陽性率が低かった ($p < 0.001$)。現在の疾患活動性と、メトトレキサート、プレドニゾン、生物学的製剤などの治療のバランスは取れていた。JAK 阻害剤を投与された患者はいなかった。

Table 1. Comparison of clinical characteristics between elderly-onset and young-onset rheumatoid arthritis.

	EORA	YORA	<i>p</i> -Value
N	17	23	
Current age (y)	75 [71, 79]	61 [51, 65]	<0.001
Female (<i>n</i> , %)	10 (58.8%)	21 (91.3%)	0.023
Disease duration (mo)	106 [80, 220]	93 [38, 197]	0.23
RF-positive (<i>n</i> , %)	8 (47.1%)	21 (91.3%)	0.003
RF titers	9.3 [8.0, 32.6]	54.7 [26.1, 112.6]	0.003
ACPA-positive (<i>n</i> , %)	5 (29.4%)	21 (91.3%)	<0.001
ACPA titers	0.6 [0.5, 12.9]	91.6 [21.1, 164.5]	0.002
CRP (mg/dL)	0.10 [0.10, 0.20]	0.10 [0.10, 0.10]	0.33
ESR (mm/h)	17.0 [11.0, 43.0]	14.0 [7.0, 29.5]	0.36
DAS28-CRP	1.46 [1.28, 2.23]	1.52 [1.36, 2.37]	0.40
DAS28-ESR	2.72 [1.98, 3.10]	2.58 [1.94, 3.63]	0.61
SDAI	1.90 [0.90, 5.10]	1.90 [1.15, 6.50]	0.38
CDAI	1.30 [0.70, 3.60]	1.80 [1.05, 6.35]	0.20
MTX use (<i>n</i> , %)	11 (64.7%)	18 (78.3%)	0.48
PSL use (<i>n</i> , %)	7 (41.2%)	6 (26.1%)	0.50
MTX dose (mg/week)	6.0 [0, 10.0]	4.0 [0, 8.0]	0.28
PSL dose (mg/day)	0 [0, 1.0]	0 [0, 4.25]	0.19
Biologics use (<i>n</i> , %)	9 (52.9%)	15 (65.2%)	0.52
IFX	1 (5.9%)	2 (8.7%)	1
ADA	0 (0.0%)	2 (8.7%)	0.50
ETN	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1
GLM	4 (23.5%)	1 (4.3%)	0.14
TCZ	1 (5.9%)	5 (21.7%)	0.22
SAR	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1
ABT	3 (17.6%)	3 (13.0%)	1
First Biologics (<i>n</i> , %)	4 (23.5%)	10 (43.5%)	0.32

4.2. EORA では治療にもかかわらず炎症環境が持続する

患者の血漿タンパク質レベルを測定した (図 1)。同様の疾患活動性にもかかわらず、IL-1 ($p = 0.028$ 、図 1a)、TNF ($p = 0.019$ 、図 1c)、MMP-3 ($p = 0.00052$ 、図 1d)、IFN-1 のレベルは ($p = 0.028$ 、図 1e)、IL-2 ($p = 0.0022$ 、図 1g)、および IL-10 ($p = 0.0059$ 、図 1h) は、YORA と比較して EORA 患者で有意に増加していた。対照的に、IL-6 ($p = 0.42$ 、図 1b) および IL-17 ($p = 0.053$ 、図 1f) レベルはグループ間で差がなかった。これらの結果は、EORA と YORA の病態生理学が根本的に異なる可能性があり、現在の治療法は IL-6 と疾患活動性を抑制できるが、炎症環境を十分に軽減できないことを示した。



4.3. EORA では CD8+ Treg が欠損している

次に、フローサイトメトリーを使用して、CD4+ Treg および CD8+ Treg の数、および細胞の割合（それぞれ、CD4+ および CD8+ T 細胞に対する CD4+ Tregs および CD8+ Tregs）を測定した（図 2）。CD4+ Treg の割合は主に 1%~5% の範囲であったが（図 2b）、CD8+ Treg の割合は 0%~2% の範囲であった（図 2c）。EORA 患者と YORA 患者の間で比較したところ（図 2a） CD4+ Treg の割合と数はグループ間で差がなかった（図 2b、d）が、CD8+ Treg の割合と数は EORA では大幅に減少していた（図 2c、e、それぞれ $p = 0.019$ 、 $p = 0.0033$ ）。

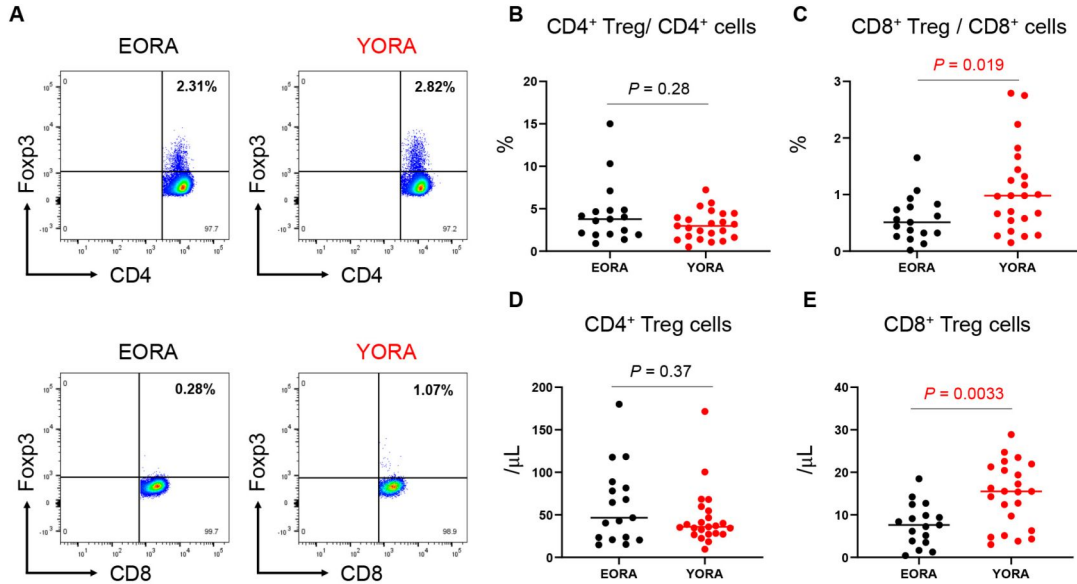
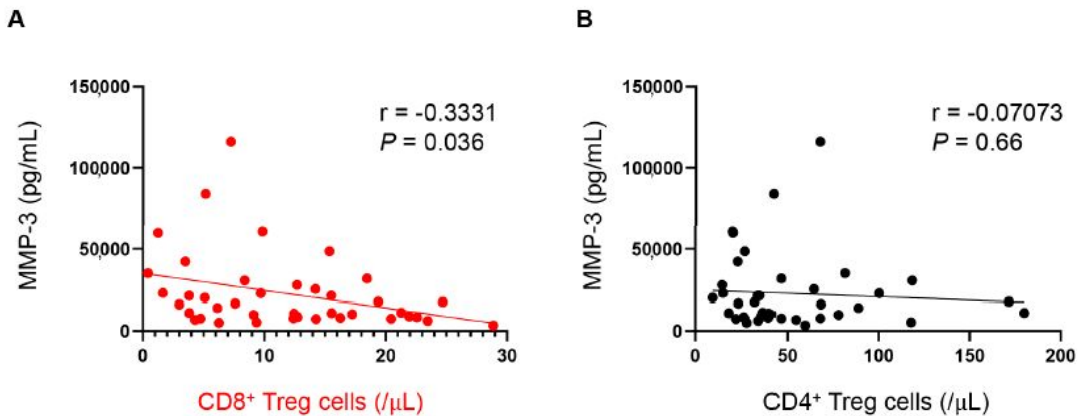


図 2

4.4. CD8+ Treg の数は血漿 MMP-3 レベルと関連する

EORA では複数のサイトカインが増加しましたが、CD8+ Treg は減少していた。最後に、CD8+ Treg の量、年齢、RA 疾患活動性、および血漿タンパク質レベルの間の相関関係を調べ、CD8+ Treg の減少が関連しているかどうかを検討した。そのうち、血漿タンパク質の中で、MMP-3 のレベルは CD8+ Treg の量と逆相関していたが ($r = -0.3331$ 、 $p = 0.036$ 、図 3a)、CD4+ Tregs とは相関していなかった ($r = -0.07073$ 、 $p = 0.66$ 、図 3b)。



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 2件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Watanabe R, Hashimoto M	4. 巻 in press
2. 論文標題 Perspectives of JAK Inhibitors for Large Vessel Vasculitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Immunol.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2022.881705.	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 Nakayama Y, Watanabe R, et al.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Differential efficacy of TNF inhibitors with or without the immunoglobulin fragment crystallizable (Fc) portion in rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatol Int.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00296-021-05086-w.	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 R, Hashimoto M	4. 巻 in press
2. 論文標題 Comment on: Plasma Pyruvate Kinase M2 as a marker of vascular inflammation in Giant Cell Arteritis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford) .	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/rheumatology/keac092	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 Nakajima T, Watanabe R, et al.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Neutrophil count reduction 1 month after initiating tocilizumab can predict clinical remission within 1 year in rheumatoid arthritis patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatol Int.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00296-021-04944-x	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 R, Hashimoto M, et al.	4. 巻 45
2. 論文標題 Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Immunol Med .	6. 最初と最後の頁 35-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2021.1928383	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 Okazaki Soshi, Watanabe Ryu, Kondo Hinako, Kudo Masataka, Harigae Hideo, Fujii Hiroshi	4. 巻 251
2. 論文標題 High Relapse Rate in Patients with Polymyalgia Rheumatica despite the Combination of Immunosuppressants and Prednisolone: A Single Center Experience of 89 patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 125 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.251.125	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 Watanabe Ryu, Berry Gerald J., Liang David H., Goronzy J?rg J., Weyand Cornelia M.	4. 巻 22
2. 論文標題 Pathogenesis of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis?Similarities and Differences	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Rheumatology Reports	6. 最初と最後の頁 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11926-020-00948-x	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 Watanabe Ryu, Igarashi Takehiko, Takahashi Taro, Kondo Hinako, Okazaki Soshi, Kudo Masataka, Ohyanagi Masakazu, Gamoh Makio	4. 巻 252
2. 論文標題 Multidisciplinary Approach to Prevent <i>de novo</i> Hepatitis B in Patients with Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	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) 10.1620/tjem.252.133	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 Watanabe Ryu, Berry Gerald J., Liang David H., Goronzy J?rg J., Weyand Cornelia M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Cellular Signaling Pathways in Medium and Large Vessel Vasculitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 587089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.587089	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 Kondo Hinako, Watanabe Ryu, Okazaki Soshi, Kuriyama Kaori, Ochi Tetsuro, Yamada Gen, Sugiura Akira, Chiba Hiromu, Tsukada Akira, Taniuchi Shinji, Igarashi Takehiko, Kudo Masataka, Harigae Hideo, Fujii Hiroshi	4. 巻 4
2. 論文標題 JAK2 mutation?positive polycythaemia vera associated with IgA vasculitis and nephrotic syndrome: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology Case Reports	6. 最初と最後の頁 289 ~ 295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/24725625.2020.1728061	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 Murata Koichi, Ito Hiromu, Hashimoto Motomu, Murakami Kosaku, Watanabe Ryu, Tanaka Masao, Yamamoto Wataru, Matsuda Shuichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Fluctuation in anti-cyclic citrullinated protein antibody level predicts relapse from remission in rheumatoid arthritis: KURAMA cohort	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-020-02366-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 Itaya Takahiro, Torii Mie, Hashimoto Motomu, Tanigawa Kyosuke, Urai Yuki, Kinoshita Ayae, Nin Kazuko, Jindai Kazuaki, Watanabe Ryu, Murata Koichi, Murakami Kosaku, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Matsuda Shuichi, Morinobu Akio	4. 巻 60
2. 論文標題 Prevalence of anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis before and during the COVID-19 pandemic	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 2023 ~ 2024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab065	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 Minamino Hiroto, Katsushima Masao, Torii Mie, Hashimoto Motomu, Fujita Yoshihito, Ikeda Kaori, Yamamoto Wataru, Watanabe Ryu, Murakami Kosaku, Murata Koichi, Nishitani Kohei, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Ohmura Koichiro, Arai Hidenori, Inagaki Nobuya, Matsuda Shuichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Habitual fish intake negatively correlates with prevalence of frailty among patients with rheumatoid arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84479-0	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 Minamino Hiroto, Katsushima Masao, Hashimoto Motomu, Fujita Yoshihito, Yoshida Tamami, Ikeda Kaori, Isomura Nozomi, Oguri Yasuo, Yamamoto Wataru, Watanabe Ryu, Murakami Kosaku, Murata Koichi, Nishitani Kohei, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Ohmura Koichiro, Matsuda Shuichi, Inagaki Nobuya, Morinobu Akio	4. 巻 23
2. 論文標題 Urinary sodium-to-potassium ratio associates with hypertension and current disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-021-02479-x	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 Ryu, Kadoba Keiichiro, Tamamoto Atsuko, Murata Koichi, Murakami Kosaku, Onizawa Hideo, Fujii Takayuki, Onishi Akira, Tanaka Masao, Ito Hiromu, Morinobu Akio, Hashimoto Motomu	4. 巻 12
2. 論文標題 CD8+ Regulatory T Cell Deficiency in Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2342 ~ 2342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12062342	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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Watanabe R, et al.
2. 発表標題 Drug retention of biologics or JAK inhibitors in patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Results from the ANSWER cohort
3. 学会等名 ヨーロッパリウマチ学会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡部 龍ら
2. 発表標題 関節リウマチにおけるトシリズマブによる長期関節破壊抑制効果：KURAMAコホートをを用いた予測因子の同定
3. 学会等名 日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Watanabe R, et al.
2. 発表標題 Drug retention of biologics or JAK inhibitors in patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Results from the ANSWER cohort
3. 学会等名 日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Watanabe R, et al.
2. 発表標題 Baseline ESR level predicts long-term inhibition of radiographic progression by tocilizumab: the KURAMA cohort
3. 学会等名 日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡部 龍 1), 五十嵐 勇彦 2), 高橋 太郎 3), * 大柳 政 一 4), 金銅 妃奈子 1), 岡崎 創司 1), 栗山 香里 1), 蒲生 真紀夫 5)
2. 発表標題 関節リウマチ患者におけるB型肝炎ウイルス再活性化 化ゼロを目指した当院の取り組み
3. 学会等名 第117回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 金銅 妃奈子 1), 渡部 龍 2), 那須 健太郎 3), 岡崎 創 司 2), 栗山 香里 2), 高橋 太郎 3), 張替 秀郎 4), 藤井 博 司 4)
2. 発表標題 関節リウマチに悪性リンパ腫を合併した12例の臨床 病理学的検討
3. 学会等名 第117回日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Ryu Watanabe1, Mitsuhiro Akiyama1, Toshihisa Maeda1, Julian Dresse1, Hui Zhang1, Gerald Berry1, Jorg Goronzy1, Cornelia Weyand
2. 発表標題 Metabolic Profiling in CD4+ T cells Identifies Succinate Dehydrogenase as a Novel Therapeutic Target in Giant Cell Arteritis
3. 学会等名 第64回日本リウマチ会総会・学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Ryu Watanabe1, Motomu Hashimoto1, Koichi Murata1, 2, Kosaku Murakami3, Masao Tanaka1, Koichiro Ohmura3, Hiromu Ito1, 2, Shuichi Matsuda2
2. 発表標題 High titer of rheumatoid factor as a critical determinant of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort
3. 学会等名 Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Watanabe R, et al.
2. 発表標題 CD8+ regulatory T cell deficiency in elderly-onset rheumatoid arthritis: A cross-sectional study in the KURAMA cohort
3. 学会等名 Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪公立大学 膠原病・リウマチ内科
<https://osaka-cu-rheum.jp/>

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