

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K03481

研究課題名(和文)非平衡下での生体膜の構造形成

研究課題名(英文)Structure formation of membranes in nonequilibrium

研究代表者

野口 博司 (Noguchi, Hiroshi)

東京大学・物性研究所・准教授

研究者番号：00514564

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)：本研究では理論、シミュレーションを用いて、曲率誘導タンパク質などによる生体膜の構造変化を研究した。

(1) 膜曲率とのカップリングによる反応拡散波の変化と膜変形を明らかにした。(2) 曲率誘導タンパク質吸着の平均場理論を構築し、吸着による相転移をいくつか見つけるとともに、BARタンパク質の異方的な曲げ弾性、自発曲率を実験との比較により見積った。(3) BARタンパク質の天然変性領域による膜チューブ形成への影響を明らかにした。(4) 曲率誘導タンパク質の膜両側への吸着によって、市松模様状やカゴメ格子状のドメイン構造が形成されることを見つけた。(5) 脂質二重膜での超長鎖脂肪酸の構造を調べた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞内の生命活動における静的や動的な膜構造はタンパク質によって制御されている。これらのタンパク質の欠損は細胞小器官の構造異常や細胞機能不全につながり、その機能を理解することは非常に重要である。しかし、生体内は非平衡状態であり、その制御機構は多くのことがよく理解されていない。本研究では曲率誘導タンパク質がどのように生体膜と相互作用し、反応拡散波など動的構造を制御しているかについて重要な知見を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Shape transformations of biomembranes were studied by using theory and simulations. We clarified (1) reaction waves and membrane deformation in reaction-diffusion dynamics on membranes, (2) binding equilibrium of several types of curvature-inducing proteins using mean-field theory, (3) membrane tubulation induced by curvature-inducing proteins consisting of chiral crescent binding and intrinsically disordered domains, (4) domain formation by protein binding onto both membrane surfaces, and (5) conformation of ultra-long-chain fatty acids in bilayer membranes.

研究分野：ソフトマター物理

キーワード：生物物理 ソフトマター 生体膜 曲率誘導タンパク質 シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

生体内は、ATP加水分解などのエネルギー供給によって、非平衡な環境下であり、その構造やダイナミクスは熱平衡下とは大きく異なることがある。生体膜においても、細胞膜のゆらぎが、熱平衡の脂質膜の揺らぎとは異なることが知られている。また、細胞運動や細胞分裂において、反応拡散波が重要な役割を果たしていることを示す研究も報告されている。最近、F-BARタンパク質により膜変形が波となって膜上を伝播する様子が実験で観察されている。このように、非平衡下での膜変形と膜上での構造形成が、熱平衡下とどのように異なり、生体機能においてどのような意味があるのか解明することは重要である。

熱平衡での脂質膜及び、その小胞であるベシクルの形態、膜上の相分離についてはこれまでに、実験で定量的に調べられ、理論的にもよく理解されている。それに比べて、非平衡下での現象は実験条件の制御が難しく、膜タンパク質も機能が十分にわかっていないものも多い。理論的にも、理解がそれほど進んでいない。非平衡での生体膜の現象を系統的に調べ、全体像を把握することが必要である。

2. 研究の目的

様々な条件における非平衡での生体膜の現象を計算機シミュレーションを用いて研究する。生体膜のシミュレーションは多くなされているが、熱平衡もしくは熱平衡への緩和過程が多く、平衡から大きく外れた系の計算はそれほどされていない。非平衡下での生体膜とタンパク質との様々な相互作用を調べることで、生体膜の非平衡現象を多面的に探求し、系統的な理解を目指す。特に曲率誘導タンパク質の吸着とその制御因子による反応拡散系が膜変形と相互作用することにより、どのようなダイナミクスが形成されるかに注目する。

3. 研究の方法

生体膜の膜厚より大きなスケールを取り扱うため、生体膜は滑らかな曲面を見なすことができる。膜曲面のシミュレーション手法には膜を格子で離散化する格子膜模型と格子を用いないメッシュレス膜模型の2つがあるが、目的に応じてこの2つを使い分ける。また、平均場理論を用いて、タンパク質吸着の曲率依存性を調べる。

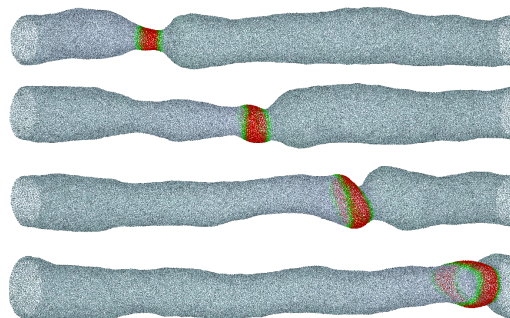


図1. 円筒状膜チューブを伝搬する興奮波の時間変化。曲率誘導タンパク質の濃度の高い領域を赤色で表示する。
③

4. 研究成果

(1) 反応拡散と膜変形のカップリング ①-④

大変形を扱える動的三角格子膜模型に曲率誘導タンパク質および、その制御因子の膜への吸着、膜上の反応拡散を表す反応拡散方程式を組み合わせたシミュレーションにより、膜変形と反応拡散波のカップリング効果を調べた。反応拡散方程式としては、代表的な方程式であり、性質がよくわかっているBrusselatorとFitzHugh-南雲模型に膜変形の効果を加えたものを自律振動波、興奮波を発生させるために用いた。膜チューブおよび、膜小胞で反応波の伝搬が膜変形によって変わること明らかにした。反応波の伝搬が膜変形に比べて速いと、膜は微小な変形をするだけで、無変形の円筒膜上の波とほとんど変わらない(図1)。膜変形の方が速いと、膜はその濃度場での平衡状態の形状に変形することができるため、条件により、細い円筒状のくびれの平行移動や、球状のこぶ形成が見られる。中間の伝搬速度のみで、膜変形による波消失が起こるリエントラントな転移もあることを明らかにした。また、膜小胞において、反応波の伝搬に伴う周期的なくびれ形成が得られたが、この変形はMinタンパク質系の実験で見られる変形をよく再現できている。また、球上では空間的に一様な濃度の振動が見られる条件でも、赤血球形状など曲率が場所により異なる膜小胞では、曲率の高い部位(条件によっては低い部位)を起点として、自律振動波が発生することがわかった。

⑦

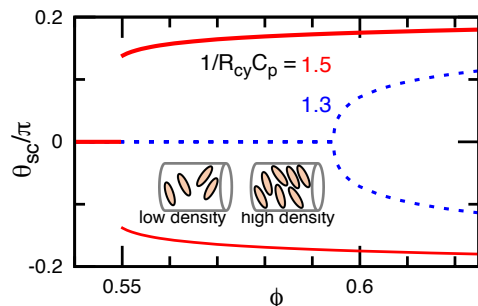


図2. 円筒状の膜チューブ上のタンパク質の配向方向のタンパク質密度依存性。円周方向からの角度 θ_{sc} は細いチューブでは不連続(一次相転移、実線)に中程度の太さでは連続(二次相転移、点線)を変化する。
⑦

(2) 曲率誘導タンパク質の膜吸着の理論構築 ⑤-⑩

曲率誘導タンパク質の吸着平衡を平均場理論を用いて研究した。まず、膜側方に等方的なタンパク質の理論を構築した。少数の球状のこぶをもつ膜小胞から、多数のこぶをもつ状態に一次相転移する条件を示した。また、膜チューブでのタンパク質吸着密度とチューブ半径が外力に大きさに対し、線対称、点对称になり、吸着化学ポテンシャルが高い場合、太い膜と細い膜間の一次相転移が2度起こることを明らかとした。次に軸対称で楕円状の異方的な曲率誘導タンパク質を考えた。タンパク質同士の排除体積にも方向依存性を考慮した。そうすると、タンパク質密度増加に伴ない、平面膜上では、液晶で見られる等方-ネマチック転移が起こる。太い膜チューブ上では連続転移になる。しかし、タンパク質の自発曲率に比べ、ずっと細いチューブでは、図2の実線で示すように一次相転移となる。これは、図2内の模式図に示すように、低密度では左右に方向に傾けるが、高密度では片方しか取れなくなるためである。中間の太さでは、これが二次相転移となる(図2点線)。また、この傾きにより、膜チューブでのタンパク質吸着密度とチューブ半径が外力に大きさに対し対称では無くなり、一次相転移が太い膜の1度しか起こらなくなる。このように、等方的と異方的なタンパク質では、吸着の振る舞いが大きく異なることを明らかにした。また、膜チューブは実験的にもレーザピンセットとマイクロピペットを用いて、膜小胞から、チューブ状突起として容易に作成でき、タンパク質の吸着の膜曲率依存性を調べるのに使われている。吸着量の膜チューブの曲率依存性の実験結果と比較することで、N-BAR および、I-BAR の異方的な曲げ弾性、自発曲率を見積もった。従来は異方性は考慮されていなかった。また、異方的な曲率誘導タンパク質が軸対称や2回回転対称性を持たない非対称な形状の場合や内部自由度を持つ場合の吸着平衡についても研究した。対照性が崩れることにより、図2の転移は連続変化になり、準安定な相が高密度では生じる。

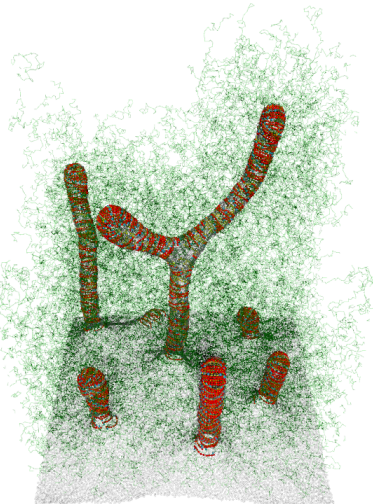


図3. 天然変性ドメインを持つ曲率誘導タンパク質による膜チューブ形成。タンパク質の吸着ドメインと天然変性ドメインを赤色、緑色で表示する。⑪

(3) 天然変性領域を持つ BAR タンパク質による膜変形

⑪

多くの BAR タンパク質は吸着ドメインに加えて天然変性ドメインを持つ。最近、天然変性ドメインが長くなると、タンパク質の膜曲率に対する吸着依存性を高まることや小さいベシクルが形成されることなどが実験で報告されている。我々はメッシュレス膜模型を用いたシミュレーションにより、天然変性ドメインは、膜に自発曲率を与えると同時に、タンパク質間、および、タンパク質集合体間に斥力を与えることを明らかにした。これによって膜チューブ形成においては、膜チューブ間の斥力による短いチューブが安定化、膜チューブの伸長などが起こる(図3)。また、吸着ドメインと天然変性ドメインが逆方向の自発曲率を持つ場合、畝りのある膜や周期的なコブ状の膜チューブなどが得られる。畝りは I-BAR ドメインに天然変性ドメインを人工的に加えた実験で観察されている。より長い天然変性ドメインを加えた場合、コブ状の膜チューブも見られることが予想される。ベシクルにおいても複数の半円状突起を持つ形状を安定化させる。

図3. 天然変性ドメインを持つ曲率誘導タンパク質による膜チューブ形成。タンパク質の吸着ドメインと天然変性ドメインを赤色、緑色で表示する。⑪

(4) 膜両面への曲率誘導タンパク質の吸着による膜ドメイン形成 ⑫

曲率誘導タンパク質が膜の両側に吸着することによるドメイン形成を研究し、市松模様状とカゴメ格子状の新規なドメイン構造形成を明らかにした。両面が対称な条件の場合、吸着化学ポテンシャルを増加させると、未吸着状態から、市松模様状のドメイン形成(図4)を経て、ストライプ状のドメイン形成に至る。また、非対称な熱平衡条件では、カゴメ格子状のドメイン形成も見られた。非平衡条件にすると、膜を通したタンパク質の流れが見られると共に、ドメイン構造が変化した。

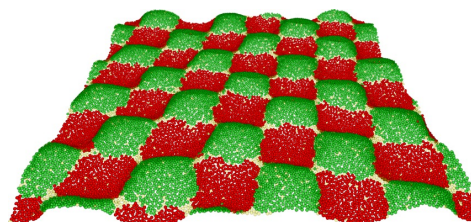


図4. 市松模様状の膜ドメイン形成。曲率誘導タンパク質が膜の上面と下面に吸着している部位を緑色、赤色で表示する。⑫

(5) 脂質膜内での超長鎖脂肪酸の構造 ⑬

生体内における主な脂質は炭素鎖の長さが22以下であるが、極微量、32以上の非常に長い超長鎖脂肪酸と呼ばれる脂質が存在する。合成酵素異常による疾患が知られているが、超長鎖脂肪酸が具体的に何をしているかはわかっていない。そこで、3種類の超長鎖脂肪酸1分子をいくつかの組成の二重膜の上側に挿入した全原子シミュレーションを行った。どの組み合わせにおいても、超長鎖は3状態(伸長し、下側の単分子膜に入り込んだ状態、折り返し、上側の単分子膜に留まった状態、L字状になり2つの単分子膜間に挟まった状態)を行き来することが明らか

かとなった。また、極長鎖は2つの単分子膜の密度差を感知し、その差を減少されるように、3状態の分布が変わる。この応答は、コレステロールのフリップフロップより速く、コレステロールの応答後に密度差のない膜での分布に戻ることがわかった。このように、極長鎖は反対側の単分子膜の情報を感知することで何らかの重要な機能を担っている可能性がある。

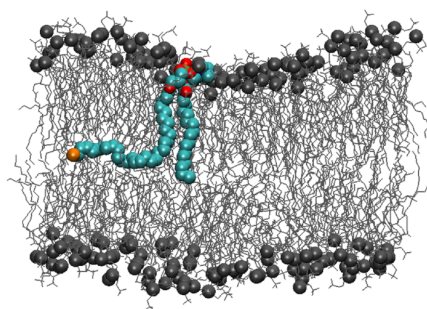


図5. 脂質二重膜中の極長鎖脂肪酸。L状に曲がった形状を取っている。これ以外に、伸長し、下側の単分子膜に入り込んだ状態、折り返し、上側の単分子膜に留まった状態も取る。⑬

<引用文献>

- ① N. Tamemoto and H. Noguchi, *Soft Matter* 7, 6589 (2021).
- ② N. Tamemoto and H. Noguchi, *Phys. Rev. E* 106, 024403 (2022).
- ③ H. Noguchi, *Sci. Rep.* 13, 6207 (2023).
- ④ 野口博司, 爲本尚樹, *生物物理* 62, 338 (2022).
- ⑤ H. Noguchi, *Phys. Rev. E* 104, 014410 (2021).
- ⑥ H. Noguchi, *Soft Matter* 17, 10469–10478 (2021).
- ⑦ H. Noguchi, C. Tozzi, and M. Arroyo, *Soft Matter* 18, 3384 (2022).
- ⑧ H. Noguchi, *Int. J. Mod. Phys. B* 36, 2230002 (2022).
- ⑨ H. Noguchi, N. Walani, and M. Arroyo, *Soft Matter*, 19, 5300 (2023).
- ⑩ H. Noguchi, *Phys. Rev. E* 109, 024403 (2024).
- ⑪ H. Noguchi, *J. Chem. Phys.* 157, 034901 (2022).
- ⑫ H. Noguchi, *Soft Matter* 19, 679 (2023).
- ⑬ K. Kawaguchi, H. Nagao, H. Shindou, and H. Noguchi, *J. Phys. Chem. B* 126, 9316 (2022).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 H. Noguchi, C. Tozzi, and M. Arroyo	4. 巻 18
2. 論文標題 Binding of anisotropic curvature-inducing proteins onto membrane tubes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Soft Matter	6. 最初と最後の頁 3384 ~ 3394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2SM00274D	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 N. Tamemoto and H. Noguchi	4. 巻 106
2. 論文標題 Excitable reaction-diffusion waves of curvature-inducing proteins on deformable membrane tubes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 024403/1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.106.024403	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 H. Noguchi	4. 巻 157
2. 論文標題 Membrane shape deformation induced by curvature-inducing proteins consisting of chiral crescent binding and intrinsically disordered domains	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 034901/1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0098249	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 K. Kawaguchi, H. Nagao, H. Shindou, and H. Noguchi	4. 巻 126
2. 論文標題 Conformations of three types of ultra-long-chain fatty acids in multi-component lipid bilayers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 9316 ~ 9324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.2c06189	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 Noguchi Hiroshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Membrane domain formation induced by binding/unbinding of curvature-inducing molecules on both membrane surfaces	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Soft Matter	6. 最初と最後の頁 679 ~ 688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2sm01536f	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 野口博司, 為本尚樹	4. 巻 62
2. 論文標題 曲率誘導タンパク質の反応拡散による生体膜のパターン形成	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生物物理	6. 最初と最後の頁 338 ~ 340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophys.62.338	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 Noguchi Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Disappearance, division, and route change of excitable reaction-diffusion waves in deformable membranes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6207/1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-33376-9	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 N. Tamemoto and H. Noguchi	4. 巻 17
2. 論文標題 Reaction-Diffusion Waves Coupled with Membrane Curvature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Soft Matter	6. 最初と最後の頁 6589-6596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1sm00540e	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 H. Noguchi	4. 巻 104
2. 論文標題 Vesicle budding induced by binding of curvature-inducing proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Phys. Rev. E	6. 最初と最後の頁 014410/1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.104.014410	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 H. Noguchi	4. 巻 17
2. 論文標題 Binding of curvature-inducing proteins onto tethered vesicles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Soft Matter	6. 最初と最後の頁 10469-10478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1sm01360b	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 H. Noguchi and N. Tamemoto	4. 巻 2207
2. 論文標題 Nonequilibrium dynamics of a fluid vesicle: Turing patterns and traveling waves	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Phys.: Conf. Ser.	6. 最初と最後の頁 012017/1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1742-6596/2207/1/012017	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 Noguchi Hiroshi, Walani Nikhil, Arroyo Marino	4. 巻 19
2. 論文標題 Estimation of anisotropic bending rigidities and spontaneous curvatures of crescent curvature-inducing proteins from tethered-vesicle experimental data	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Soft Matter	6. 最初と最後の頁 5300 ~ 5310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3SM00340J	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 Noguchi Hiroshi	4. 巻 109
2. 論文標題 Curvature sensing of curvature-inducing proteins with internal structure	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 024403/1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.109.024403	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 Noguchi Hiroshi	4. 巻 36
2. 論文標題 Binding of curvature-inducing proteins onto biomembranes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Modern Physics B	6. 最初と最後の頁 2230002/1-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S021797922230002X	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17件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 野口博司, 爲本尚樹
2. 発表標題 曲率誘導タンパク質の反応拡散と膜変形
3. 学会等名 第32回日本数理生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野口博司
2. 発表標題 天然変性領域を持つ曲率誘導タンパク質による膜変形
3. 学会等名 日本物理学会 2022 年秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 H. Noguchi
2. 発表標題 Mean field theories of curvature sensing and generation of isotropic and anisotropic curvature-inducing proteins
3. 学会等名 日本生物物理学会 第60回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 H. Noguchi
2. 発表標題 Non-Equilibrium Dynamics of Fluid Membranes
3. 学会等名 YITP workshop 25th Anniversary Symposium of German-Japanese Joint Research Project on Nonequilibrium Statistical Physics Perspectives for Future Collaboration (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野口博司
2. 発表標題 膜変形を伴う反応拡散波
3. 学会等名 日本物理学会 2023年春季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 H. Noguchi
2. 発表標題 Calculation method of coefficients of bending energy and non-uniqueness of local stress field
3. 学会等名 KITP Program: The Physics of Elastic Films: from Biological Membranes to Extreme Mechanics (FILMS21) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Noguchi and N. Tamemoto
2. 発表標題 Non-equilibrium dynamics of fluid membranes: traveling wave, Turing pattern, and membrane undulation
3. 学会等名 XXXII IUPAP Conference on Computational Physics (CCP2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野口博司
2. 発表標題 繊維成長により移動中の生体膜の非平衡ゆらぎ
3. 学会等名 日本物理学会2021年秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野口博司
2. 発表標題 外力で引き伸ばされたベシクルにおける曲率誘導タンパク質の吸着平衡
3. 学会等名 日本物理学会第77回年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 N. Tamemoto and H. Noguchi
2. 発表標題 Deformation of tubular membranes with excitable reaction-diffusion waves of curvature-inducing proteins
3. 学会等名 日本生物物理学会第59回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 H. Noguchi
2. 発表標題 Reaction-diffusion dynamics coupled with membrane deformation
3. 学会等名 Mini symposium for self-organization of fluidic systems (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 H. Noguchi
2. 発表標題 Reaction-Diffusion Dynamics Coupled with Membrane Deformation
3. 学会等名 34th IUPAP Conference on Computational Physics (CCP2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 H. Noguchi
2. 発表標題 Reaction-diffusion dynamics in deformable membrane
3. 学会等名 The 7th International Soft Matter Conference (ISMC2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野口博司
2. 発表標題 膜両面への曲率誘導分子の吸着による膜ドメイン形成
3. 学会等名 日本物理学会 第78 回年次大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野口博司
2. 発表標題 曲率誘導タンパク質の吸着による生体膜のパターン形成
3. 学会等名 「細胞を創る」研究会 16.0 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富山翔平, 樋口祐次, 野口博司
2. 発表標題 分子シミュレーションにおける自由エネルギー計算手法の再重プロセスの高次内挿による改良
3. 学会等名 第37回分子シミュレーション討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野口博司
2. 発表標題 サイクリックポッツ模型における時空間パターン
3. 学会等名 日本物理学会 2024 年春季大会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<https://noguchi.issp.u-tokyo.ac.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			
スペイン	BarcelonaTech			
フランス	Univ. Paris City			