

分担研究報告

「生物テロに関する研究」

研究分担者 木下 学

(防衛医科大学校 免疫微生物学講座 准教授)

令和元年度厚生労働科学研究費補助金（健康安全・危機管理対策総合研究事業）
「CBRNEテロリズム等の健康危機事態における対応能力の向上及び人材強化に関わる研究」

分担研究報告書

「生物テロに関する研究」

研究分担者 木下 学

防衛医科大学校・免疫微生物学講座・准教授

研究要旨

2020年1月、中国武漢より発生した新型コロナウイルスは瞬く間に全世界へ広がり多数の死者・罹患者を出し、本邦を含めた多くの国で社会インフラが麻痺に陥っている。これはまさに、**Biothreat**（生物学的脅威）である。敵対勢力の攪乱や弱体化を意図したテロリズムではないと考えられるが、理想的な生物剤の特徴を数多く有した新型 SARS ウイルスの蔓延は、ごく初期の封じ込めに失敗したために甚大な健康被害、社会インフラの損害を引き起こされ、大規模なバイオテロとほぼ同等の甚大な被害を人類に及ぼした。我が国では今や緊急事態が宣言されている有事ではあるが、平時においてこのような **Biothreat**（生物学的脅威）の初期の封じ込めの重要性が再認識されるに至った。今回は、新型コロナウイルスによるパンデミックより以前（2019年11月18～19日）に開催された米国防脅威削減庁 Defense Threat Reduction Agency (DTRA)主催の生物・化学防護に関する科学技術会議 Chemical Bio Defense Science & Technology (CBD S&T) 2019に参加し、生物テロに関する最新の国際情勢を分析したので報告する。

生物・化学防護に関する科学技術会議 CBD S&T 2019 は米国オハイオ州シンシナチで2019年11月18～21日に開催され、これに参加した。米軍の軍事医学会 Military Health System Research Symposium (MHSRS)に比べると半分程度の規模であったが、1,000名強の参加があった。アカデミアや企業も多数参加しており、発表の質は高かった。前回のロングビーチでの CBD S&T2017 では、Wearable technology が注目されたが、今回は Human on a chip という3次元培養の培養技術の CBRN 防護への応用が注目された。また、Digital Battlespace という概念が出てきて、CBRN 分野でもこれへの対応を迫られていた。Crisper 技術を用いた遺伝子改変操作も引き続き注目されていた。

Human on a chip とは、いろいろな臓器を構成する細胞群を3次元で培養し、あたかもヒトの臓器に似た環境をチップ上で再現する技術である。これを用いて VX ガスやマスタードのような化学剤、エボラやペストなどのウイルスや細菌への暴露時の各臓器の障害をヒトの細胞ベースで解析しようとするものである。現在は、この新技術の黎明期といった感じで、やっとこれを用いた CB 剤の評価が始まった感がある。しかし今後、この Human on a chip を用いた成果がたくさん出てくるであろう。アカデミア発の企業がこの分野にも少数参加しているが、まだ企業ブースを構える規模ではないようだ。一方、従来の主役であった除染剤等の企業展示もあまりなく、最近の動向が垣間見られた。

A. 研究目的

生物・化学防護に関する科学技術会議 CBD S&T 2019 に参加し、生物テロとその防護に関する最新情報を収集し、健康安全・危機管理に資することを目的とする。

B. 研究方法

米国防脅威削減庁(DTRA)が主催する生物・化学防護に関する科学技術会議 CBD S&T 2019 に参加し、米国防総省の生物テロ対処における基本方針、および最新先端技術の本分野における応用策について、情報収集した。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 研究結果

【はじめに】

CBD S&T 2019 がオハイオ州シンシナチで開催された。前回よりも会場は小さくなっていたが、オープニングでは満員となった。1170 名が参加していた。口演が 120 題、ポスターが 354 題で、Key note speaker が 3 名、特別演題が 12 題であった。前回までとは違って、会場内の至るところに写真撮影禁止の看板が出ていた。また、例年、学会の冒頭で行っている DTRA の各部署からの報告が 2 時間の予定であったのに 30 分も時間を余らせて終わった。興味深いことに初参加者が半数程度いた。つまり、連続して参加している人は少なかったことになる。参加者は DTRA からグラントをもらっている企業やアカデミアの民間人が過半数を占める。彼らは軍



のことをほとんど知らないし、医師 (MD) ではなく純粋な PhD 研究者だ。軍関係者もある程度参加はしているが、軍医は参加していない。患者となる兵士を診ることのない人々だけが集まっても、兵士の命を守るための CBRN 防護が果たしてうまくいくのか少々疑問に感じた。米軍ではそういう住み分けをしているのだろうか。



【米国防総省の生物化学脅威への防護に関する基調演説】

1. Dr. Brandi Vann (CB Defense 担当国防次官補)

まず最初に、戦場での兵士を守るために DTRA やこの CBD S&T があるとコメントした。Joint Force の役割が重要で、既存の組織を有機的に統合して、新しい戦略、新しい技術をどんどん推し進めていく。Joint Force には 4 つの部署がある。除染の話が出てきたが、ここで言う除染とは汚染地域で活動した兵士に対する除染を意味しており、装備品に対する除染ではなかった。新しいアイデアがあれば、すぐに DTRA に連絡してほしいとコメントしていた。下からの発案をととても重要視しているようだった。



2. Dr. Rhys Williams (DTRA の R&D 司令官 元潜水艦乗り)

冷戦時代は単純な超大国の対立だった。冷戦が終了し、新興の共産主義？ Rouge Regimes が出てきた。そして現在は、様々な脅威が複雑に入り組んだ状況になっている。ISIS のドローン攻撃、NK のロケット、ロシアの脅威（何を意味するか分からない。全体的な脅威か）、アフガン、シリア、イラクでの CB 脅威など。現在は、大きく分けてロシア、中国といった社会主義からの修正主義体制に移った国の脅威、NK、イランといった Rouge Regimes？ の脅威、ISIS のような国ではない集団の脅威に分かれていると分析していた。

脅威となる兵器には、強力な核戦力、作戦を決定づけるような(decisive)通常兵器、Gray zone 兵器（これは何を意味するのか）がある。DTRA は核兵器の使用を思いとどまらせる施策、decisive な通常兵器の開発、Gray zone の中での競合を支援していく。

DTRA は世界に広がる米軍を支援する。無人機や無人走行車の多用を進める。核兵器の爆風を想定した野外での巨大な衝撃波装置 Shock tube も紹介していた（写真が撮れないのが残念）。全体的に核への対応を重視しているようなスピーチという印象を受けた。もちろん、IED による自爆攻撃や路肩爆弾への対応、CB の環境汚染を検知する装置の開発なども重要だと言っていた。

3. Dr. Ronald Hann (DTRA 長官)

まず、現役軍人、そして退役軍人を立たせて参加者の拍手で称えさせた。軍人重視の姿勢を強調していた。シリアやイラクではマスタードガスが使われている。DNA を編集できる技術が出てきた。コンピューターがあらゆる分野に浸透した。ニュースソ

ースが新聞から SNS へと移った。ウーバーが定着した。このようにどんどん変わっていく現代社会ではアイデアこそが重要だ。優れた技術は両刃の剣である。とくに生物兵器システムではそうだ。DNA 編集ができる Crisper 技術には注意している。

前回のロングビーチの CBD S&T 2017 では Wearable technology が注目された。今回は Human on a chip、すなわち臓器（心臓、肝臓、腎臓など）の細胞と同じ働きをする細胞チップの開発が注目される。



DNA 編集技術の進化にも注目している（警戒している）。DTRA の医療部門ではエボラの治療薬、ZMapp やモノクローナル抗体を作っている（これは USAMRIID の成果だ）。多発性硬化症やクローン病の薬もできているとのこと。

【国防脅威削減庁 DTRA の各部門の報告】

1. Michael Quinn 大佐 (Warfighter Integration/Military Advisor 部門)

ユーザーである兵士に焦点を当てよ。TRL (Technology readiness level)が 1~9 まである。まず概念を立て、次に早期のユーザーによる小規模検討をして、大規模検討、実用化に繋げる。CBOA (CB Operational Analysis)での発表と同じと言っていた。CBOA のパンフレットあり。毎年、軍の施設を使ってやっているらしい。CBOA は 1 週間のシナリオに基づく野外訓練をやる。そのビデオ

をみた。C 剤ではテープによる検知が主体で、新しいものとしては、呼吸器系を防護するマスクと一体化したヘルメットを装備していた。

2. John Hannan 博士 (Digital Battlespace Management 部門)

Digital Battlespace は最近注目されている分野。Echelon-connectivity-time continuum? 無線傍受の Echelon と連動させるのか。3つのコンポーネントで構成される。1つは環境のハザードモデルと可視化 (Environmental hazard modeling & visualization)。前線で小型パソコンを使って汚染状況をモニターし、それを可視化する。2つ目は CB 剤の人体への影響を調べる (Chemical Biological human effects)。迅速に動いて geogramatical に表す。3つ目がデジタル検知科学 (Digital detection science)。AI を使ってバイタルサインから感染を予測する。48 時間前での検知をめざす。戦場に AI を活用する。AI を使って自動検知、警戒情報をすぐに出す。MCM(医療処置)を迅速に出す。臨床症状から分かる 48 時間前に非侵襲的な生体情報から AI を使って早期に CB 剤の危険を検知する。これが目標だ。

3. Richard Schoske 博士 (Diagnostics/ Detection 部門)

包括的な統合された CB 脅威削減のための早期警報システム (Comprehensive integrated early warning to reduce CB threat)を開発している。それには遠隔からのセンシング、Non-medical CB detection? (どういうこと?)、脅威の兆候を特徴づけることが重要。現場で検知をする。Wearable device で迅速に検知する。CB 剤の拡散状況をドローンなどで偵察する。いろいろなものを使った(マ

ルチセンシング)、迅速で感受性が高く、かつ特異性も高い医療診断が目標だ。設備の整った研究室と同様の精度と速さで戦場において、脅威を診断する。Point of need/care。48 時間が目標。20 秒でまずは検知する。薬剤耐性のエボラウイルスにも少し言及。Syn Dx : Crisper 技術を使ったもので、戦場で診断するらしい。Point of care diagnosis。ハーバード大が開発したとのこと。

4. Charles Bass 博士 (Hazard Protection & Mitigation 部門)

个人防护衣の開発では、5g の液体から防護することが目標だ。熱傷も防護でき、かつ動きやすいものを作る。15 倍の vapor、7 倍のエアロゾルから防護する。軽量化がポイント。呼吸器系の防護もポイントだ。マスクと一体化したヘルメットを開発中か。「多機能を持った剤」からの防護を目指す。エアロゾルでの人体への暴露を可視化する。全身をスキャンする。汚染地域に入った艦艇にはフィルターを付けて CB 剤からの暴露を防護する。个人防护衣では C 剤が浸透してこないような coating された防護衣を開発している。

5. Erin Reichert 博士 (Vaccines/ Therapeutics 部門)

ワクチンと治療薬を開発している。従来通りのプログラムが進んでいる。新興感染症の脅威だけでなく、以前からある疾病に関してもワクチンや治療薬の開発を行っている。野兔病や鼻祖のことか。世界各国 (英、仏、独、カナダ、日本) などと協力して開発していることもコメントしていた。駆け足で説明していた。

6. Barbara Cloutier 中佐 (Advanced &

Emerging Threats 部門)

C 剤への医療対処では、神経障害の予防、神経剤の予防・治療を研究開発している。オピオイド受容体にも注目している。脅威となる剤に関する研究では、革新的な技術開発、新規知見の収集、環境への影響（反応）、人体への反応、Deployment characterization などを行っている。彼女は新任であまり理解していないように見えた。

7. Neil Jensen 博士 (Research and STEM Center of Excellence 部門)

前日も言及していたが、軍の医学研究をやっている各部署と協力して若手研究者の育成に力を入れている。幹細胞や神経毒の研究もやっている。

【トピックスセッション：新興感染症脅威への対策】

John Dye 博士 (米陸軍感染症研究所 USAMRIID)

まず、制服組による前説があった。DRTA では、エボラはじめ、マールブルグ、クリミアコンゴ、ラッサ、MERS、SARS、ニッパ、リフトバレーの他、ジカ、チキングニアなどのウイルス感染症に対処してきた。これらはほとんど全てが、熱帯地域での感染症である。モノクローナル抗体はウイルス感染症に対する有用なプラットフォームであるが、静脈内注射しかできない（経口摂取ができない）、BBB を通りにくい、高価であると言った欠点もある。一方、FDA の認可が降り易い、作り易い、ヒトのものをヒトに投与できるなどの利点もある。国防省では現在、TREAT 5/25 計画を進めている。モノクローナル抗体を用いた治療法で、病原体や毒素の脅威削減を行うものである。5 分以内に脅威を検知し、25 分以内に脅威を

スキャンする。この概念は IED に対する脅威などにも通用する。モノクローナル抗体を予防投与しておくことで、ウイルスに対する暴露後の初期の抗体や IgG など抗原特異的抗体の産生が増強される。国防省では ZMapp のほか（これはモノクローナル抗体ではないが）、VEEV（ベネズエラウマ脳炎）に対するモノクローナル抗体の開発に始まり、広く Fiovirus に効くモノクローナル抗体や、広くマールブルグに効くモノクローナル抗体、BBB を通過できるモノクローナル抗体などを開発している。TREAT 5/25 では、クリミアコンゴやエボラスーダン株に対するモノクローナル抗体も開発中である。迅速に抗体産生が生体内でできるようにする。現在、国防省では 5 つの標的剤に対して Phase1 の治験を行っており、25 個の標的剤に対して治験を準備中である。

【講演内容】

USAMRIID では 17 年間、ウガンダやリベリアでコホート研究をやっている。エボラなどに罹った生存者をフォローしている。これには現地人との協力が不可欠で、独自の病院記録を持っている。生き残った患者の血漿とリンパ球が一致していることが重要だ。ウガンダは新興感染症の好発地域で、最近の 15 年間の新興感染症はほとんどウガンダで発生している。余程、ウイルスが蔓延するのに適した環境なのであろうか。エボラには、EBDV（ザイール株）、SUDV（スーダン株）、BDBV（ブンディブギョ株）といった種類があり、EBDV は 1382 名中 1085 名が死に至り致死率が非常に高い。SUDV や BDBV は 940 名中、469 名が死んだのみである。エボラの治療薬として有名な ZMapp は EBDV 株にのみ効く。SUDV とは遺伝子が半分近く違うためだ。エボラの生

き残りの患者からメモリ B 細胞を採取し、モノクローナル抗体の MBP134 を作った。サルで試すと EBDV に対するモノクローナル抗体でありながら、SUDV でも EBDV と同様に、前投与で 100%生存ができた。BDBV だと 85%生存だった。カクテルとして投与している？

質疑応答：どうして交差して効くのか？、サルとヒトでは体重が違うのでは？、といった質問が出た。エボラに対するモノクローナル抗体の研究はいろいろと試されており、日本からも高田礼人先生（北大）を紹介していた。これはいわゆる植民地での研究 Colonial Science ではなく、この地域との共同研究 Collaborative science だと強調していた。

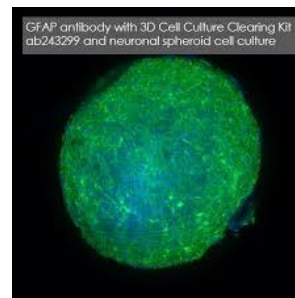
USAMRIID では、Fiovirus はじめ、Alpha ウイルス、Arena ウイルス、Bunya ウイルスなどを世界各国と共同で研究している。韓国でも Bunya ウイルスを調査しているらしい。クリミアコンゴ CCHFV も Bunya ウイルスの 1 つで、出血で死に至る。中東から南部アフリカまで広がっている。このモノクローナル抗体を開発している。ADI-36121 という。USAMRIID には、この他にも、ペスト、鼻祖、ボツリヌス毒素、ニッパ、ライム病などいろいろなワクチン計画がある。セントルイスでの CBD S&T2015 で計画を発表していたものが、今、成果として出ている。

【Organs-on-a-Chip に関する講演】

1. Thomas Shupe, Wake Forest School of Medicine

以前は動物実験とともに、in vitro の培養実験をやっていたが、これは 2D の培養であった。多層化することで 3D の培養を行い、これを実験に用いている。Ex vivo console of

Human Organoid (ECHO)計画というのがあって、細胞を 3D 培養することで、臓器に似たような環境を作り出す。現在まで、肝臓、心臓、血管、肺、脳、精巣をつくった。肝臓ではマクロファージ系も入れて作った。肺では Fibroblast とかも入れて培養している。脳では BBB を再現した。発表では小さな Disk のようなものが出ていた。肝臓の Organoid では PAPA や重金属による肝障害を見たりもできる。アステミゾール（第二世代抗ヒスタミン薬）はこの手法を用いた結果で FDA から販売中止を宣告された。

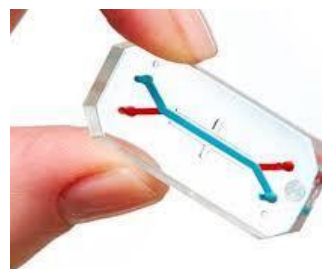


FDA が Organ on a chip の結果を採用している。心臓の Organoid では、エピネフリンとプロプラノロールの併用時の作用が見れる。抗がん剤のカテプシンと 5FU との併用での肝毒性もみていた。LPS の肝毒性や、ジカウイルスの肝細胞内での増殖もこれで検討できるらしい（通常の 2D 培養でもできるのでは？）。肺の Organoid では、肺胞上皮と毛細血管を立体的に培養しているが、これを使ってウイルスと緑膿菌を入れた混合培養を試すことができる。ヒトの細胞を使えるので毒性や感受性をみるのによいのか。

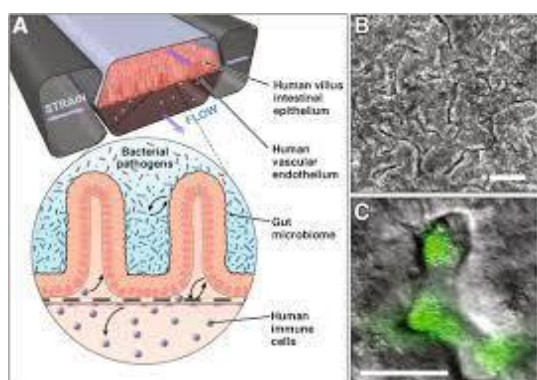
2. Chris Hinojosa, Emulate Inc (ハーバード大)

このチップで肺の Organoid 作っている。

肺胞上皮細胞を単層で培養して、その下に血管内皮細胞を単層で培養



している。上層には空気を流して、下層には血液を流す。この状態で大腸菌を流して急性肺障害 ALI の状態をつくる。血管内皮と支持細胞を培養して血管壁の Organoid をつくる。内皮表面にフィブリン血栓を作らせる。血液を流しているのに、血小板や白血球が集まって血栓形成の様子がみれる。TAT や wVF、PAF などのメディエーターが測定できる。小腸の Organoid では絨毛上皮や Goblet 細胞まで作っている。



肝臓の Organoid では肝細胞と Kupffer 細胞、類洞内皮を培養して、アルブミンや尿素の産生をみている。これを用いて、いろいろな薬剤の肝毒性が見れる。これを用いることで、ヒトに行う臨床研究での危険性があらかじめ分かるのではないか。線維化を α SMA や Fibrinosis で見て評価できる。

NASA と協力して、ISS でも実験をしている。さらに大量にチップを用いて検討できるような機械も作っている。



3. Kent Coombs, Los Alamos National Laboratory

Power of microphysiological organ と言って心筋の Organoid を作っている。Heart

bioreactor (HBR)。3D培養だと2Dと違って、心筋収縮力などをより見やすい。Liver bioreactor や Alveolar bioreactor など作っていて、肝障害や急性肺障害 ALI、慢性閉そく性肺疾患 COPD をみているようだ。

4. Kyle Glover, CCDC CBC (Chemical Biological Center) Edgewood MD

In silico とは In vivo や In vitro のようにシリコン内で生体反応をみることで、Organoid を使う。これでいろんな毒性物質の LD50 をみる。Fentanil や Carfentanil の作用はこれでみている。オピオイド受容体の感受性もこれでみていた。Emulate 社製を使っていた。以前は IdMOC (Integrated discrete Multiple Organ Culture) というものを使っていたが、これからは XCEL という、いろんな Organoid を組み合わせたものを使うらしい。VX による心筋 Organoid での beating rate の変化を見ている。これは 2D RTCA Cardio というので見ていた。迅速な脅威診断、マイクロでの生理学的診断システム Microphysiological system (MPS) を構築している。さらにゼブラフィッシュを使った Complex phenotype with high throughput in vivo という vivo の検討モデルも使っている。ゼブラフィッシュの泳ぎ方や心臓の動きを見たりしていた。これは UCSF での研究。



これらを総合的に使って、オピオイドや α -adrenagic や AchE 阻害剤、Fentanil や Carfentanil の効果を見るらしい。これが、DTRA が多額の研究費を出す目的か。

5. Karl Koehler, Boston Children's Hospital
Multiple lineage into organoid で皮膚を作っている。多層の細胞培養で多様な細胞が入っているが、毛根細胞を培養するのが難しいらしい。内耳も作っている。これも難しそうだが、幹細胞からいろんな増殖因子で分化させ、毛を作っていた。最終的にはヌードマウスの背中にヒトの毛を生やしていた。びらん剤による皮膚損傷の治療に使うのか。

6. Kenneth Risner, George Mason University
3D 培養を使って、BBB モデルを作り、これを炎症性サイトカインで刺激して、そのバリア機能がどうなるかを見ている。血管内皮と各種神経細胞をチップ内で共培養している。炎症で tight junction が壊れるとマクロファージが入ってくることも観察している。この際に、いろんなサイトカインが出てくるが、IL-17A が血管側で顕著に低下し、脳側で上昇していた。VEEV の感染で、このモデルを使っていた。VEEV 感染では BBB が壊れるが、Celecoxib という薬剤でそれが軽減されていた。脳側、血管側でそれぞれサイトカインが測れるというのが斬新だ。

【パネルディスカッション：Developing Solutions for the Future Fight 未来の戦いのためにどんな解決策を用意するか】

6 人のパネリストが登場した。士官も下士官もいた。退役軍人で軍の教官もいた。



Q 現在の CBRN 戦略で何が一番変わったか？

A スピード感が変わった。迅速性が重要だ。しかも敵地に深く入って行動する。そのため車両も含めた除染のやり方が変わってきた。退役軍人のパネリスト(教官)が湾岸戦争当時の化学剤攻撃への対処を語っていた。危険ではあるが、何とか訓練をして対応したと。当時、前線では獣医がこれを教育していた。

Q AI をどう未来戦に活用するか。

A 現在、それに取り組んでいる。AI を用いることで迅速に決心をすることができる。天候などを考慮した判断の決定に AI を使う。MDO (Multidomain operation) にも大きな影響があるか。逆にヒトの関与も決心する際には重要だといった意見も出た。あくまでも、AI はサポートに使うとのこと。いろんな情報を素早く統合して提示できるのはよいのではといった意見も出た。

Q Army future command (陸軍の近代化を行う司令部) とどう協調していくか。

A しっかりと情報共有することがまず重要。有機的な情報共有をする。まだ答えは模索中か。

Q CBRN 防護に関する装備や作戦で、新しい挑戦はどんなものがあるか。

A 染色や PCR といった新しい技術に関する訓練が必要だ。

Q どんな能力ギャップを感じるか。

A 大規模な CBRN への対処が空軍では必要だが、陸軍では小規模な CBRN 攻撃への対処が中心だ。とくに除染に関して。特殊部隊では小規模な CBRN 脅威への対応とな

る。解決には作戦のコンセプトの共有が重要になってくる。

Q 複合的な CBRN 攻撃にどう対処するか。

A エシユロンとの関係も重要だ。情報戦となる。科学的な根拠に基づいた訓練が必要ではないか。空軍ではまだまだ不十分だ(空軍のパネリストの弁)。

Q 擬陽性となる技術にどう対応していくか。

A 信頼するしかないのでは？情報を多角的に判断していくことが重要だ。

D. 考察

今回は、新型コロナウイルスによるパンデミックより以前(2019年11月18~19日)に開催された米国防脅威削減庁 Defense Threat Reduction Agency (DTRA)主催の生物・化学防護に関する科学技術会議 Chemical Bio Defense Science & Technology (CBD S&T) 2019 に参加し、生物テロに関する最新の国際情勢を分析した。

今日の世界情勢、とくに健康危機管理に関しては、2020年1月の中国武漢での新型コロナウイルスの発生により一変したと言っても過言ではない。これより以前の生物学的脅威は SARS や MARS、エボラやエイズであった。しかし、今回の COVID19 は一見、健康人に見えるヒトでもウイルス感染を媒介してしまう、非常に危険なウイルス感染症である。その結果、世界的なパンデミックが起こってしまった。繰り返しになるが、COVID19 は生物剤(兵器)として優れた特長を有しており、安全保障上も深刻な脅威である。今回の CBD S&T 2019 ではコロナパンデミック以前の学術集会であったが、そこで議論されていた、Human

(Organs)-on-a-chip は、今回の COVID19 に対する解毒剤の開発に関しても極めて有用な tool になり得ると考えられる。今後、世界はこの新たな生物学的脅威と対峙しなければならない。エボラ対処でみせたような人類の英知の結集が望まれる。

E. 結論

米国オハイオ州シンシナチで開催された CBD S&T 2019 に参加した。アカデミアや企業が多数参加しており、発表の質は高かった。前回は Wearable technology が注目されたが、今回は Human on a chip という 3次元培養の培養技術の CBRN 防護への応用が注目されていた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) CBD S&T 2019 報告書(防衛省、厚労省関係機関に配布)

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：なし。

2. 実用新案登録：なし。

3. その他：なし。