

令和元年6月6日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07177

研究課題名(和文) イベルメクチンによるHippo経路を標的とした新しい胃癌腹膜播種治療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a novel treatment with ivermectin targeting the Hippo pathway to gastric cancer.

研究代表者

江口 英利 (Eguchi, Hidetoshi)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：90527756

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はイベルメクチンがYAP1の阻害により胃癌に対して抗腫瘍効果を有すかを明らかにする。イベルメクチンを胃癌細胞および胃癌マウスモデルに投与すると腫瘍増殖抑制効果を認めた。またその機序として、Hippo経路の転写因子であるYAP1は細胞増殖関連遺伝子であるCTGFを誘導するが、イベルメクチン感受性胃癌細胞においてイベルメクチンの投与によりYAP1 mRNA、核内YAP1蛋白が減少し、CTGFの発現が減弱した。つまり、イベルメクチンはHippo経路のYAP1発現を抑制することにより細胞増殖を抑制しうる。また胃癌症例において、YAP1高発現群は予後不良であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スキルス胃癌は比極めて予後の悪い腫瘍であり、腹膜播種の機序については未知な部分が多く、有効な治療法の確立が待たれる。我々はイベルメクチンがHippo経路の転写因子であるYAP1の阻害効果を有することを見出し、同薬剤投与により腹膜播種の抑制効果が期待される。またイベルメクチンはリポジショニングドラッグとしても有用性が期待される。

研究成果の概要(英文)：We aimed to clarify whether ivermectin, an antiparasitic drug, had antitumor effects on gastric cancer (GC) through inhibition of YAP1. In GC cell xenografts, ivermectin suppressed tumor growth. We explored the mechanism through which ivermectin regulated YAP1 expression. Ivermectin inhibited YAP1 nuclear expression and the downstream gene CTGF expression in GC cells. Ivermectin decreased YAP1 mRNA expression, thereby inhibiting nuclear accumulation of YAP1 in MKN1 cells. In survival analysis, low YAP1 mRNA expression was associated with a better prognosis in three independent GC datasets.

研究分野：消化器外科学

キーワード：胃癌 Hippo経路 YAP1 イベルメクチン リポジショニングドラッグ 数理統計解析

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) われわれがこれまで取り組んできた胃癌腹膜播種機構の解明と標的分子について

われわれは近年まで、胃癌の腹膜播種は担癌状態にある胃癌症例において、胃癌細胞と宿主側との相互関係の上で成り立つものであり、癌細胞に注目すると同時に宿主側の原因について深く注視してきた。

① 宿主側での腹膜播種補助因子:循環血液中に出現する骨髓由来細胞などの宿主側細胞が転移形成に重要な役割を担う可能性が指摘されはじめた。Kaplanらはマウス肺転移モデルにおいて、転移成立に先駆けて VEGFR-1 を発現する骨髓由来の造血系骨髓前駆細胞 (hematopoietic progenitor cell, HPC) が前転移ニッチ(細胞塊)を形成し、腫瘍細胞が集積しやすい状態を作ることを明らかにした。われわれは胃癌 894 症例において HPC の存在を示唆する VEGFR-1 発現と胃癌細胞の存在を示唆する CEA/pan CKs の共存する症例において、極めて高率に肝転移/腹膜播種を来すことを明らかにした(Mimori K, et al. Clin Cancer Res 2008)。他方、次世代シーケンサー (NGS) の出現により癌細胞に関する precision な解析が可能になった。

② 癌細胞自身の要因: NGS を用いて骨髓・末血中に存在する胃癌腹膜播種形成の原因となる全転写産物解析を試みた。結果、多くの Histone 転写を一度に制御する microRNA760 を同定、その発現低下症例において統計学的にも著しく有意に Histone 蛋白の過剰発現とともに腹膜播種を高率に来すことを明らかにしてきた(Mimori K. Clin Cancer Res 2013)。

(2) NGS: in vivo 播種純化株/大規模臨床検体のスパコン数理統計解析

高い抗腫瘍効果を期待する分子を同定したプロセスは以下の通り

① 安定して腹膜播種を来すマウスモデルの構築 HSC58 胃癌株化細胞(親株)をマウス胃壁内接種しても腹膜播種形成は認められない。しかし合計 12 回の胃壁内接種→播種形成→胃壁内接種を繰り返した子株にのみ高率に腹膜播種を形成した。子株において有意に高頻度に播種を認める。NGS および遺伝子アレイを実施し、子株において過剰発現をきたした遺伝子群を同定した。

② 臨床検体の大規模症例数解析:シンガポール大学のパトリック・タン教授は、胃癌の臨床検体約 200 例の遺伝子発現アレイ profile、CGH アレイ、メチレーションアレイ profile、さらに約 150 症例のエキソームシーケンシングのデータを有しており、このデータを使用。

③ 両者を組み合わせた包括的かつ数理統計学的解析:播種細胞株(子株)とヒト臨床検体間の数理学的統合解析で得られた標的分子候補 スーパーコンピュータによる GSEA 解析によって、胃癌腹膜播種を規定する gene signature は、特に ECM signature と相関関係にあった。この発見は、胃癌腹膜播種における腫瘍微小環境の重要性を示している。VCAN(バージカン)、DDR2 という遺伝子群がこれに相当する。さらに DDR2 の下流で Hippo 経路の分子 YAP1 の過剰発現を認めた。Hippo 経路破綻は癌細胞の重要な特性のひとつ「接触障害の喪失」だが、細胞同士が密に接触しない腹膜播種などの浮遊状態では YAP1 が活性化すること、また c-Src は下流の YAP1 を直接活性化すること、等はすでに報告されている。

(3) ドラッグ・リポジショニングの推進

近年、他疾患の治療目的に作られたが別の疾患にも新たな作用機序を見いだす等の既存薬の“ドラッグ・リポジショニング”が推奨されている。最大の利点は、安全性の担保に伴う開発期間の短縮と研究開発コストの軽減にある。われわれは先行研究で Yap 阻害作用のある薬剤として、Src 阻害剤 (Dasatinib), Yap1/Tead 結合阻害ポルフィリン誘導体 (Verteporfin), LPA 阻害剤 (Ki16425), アデニルシクラーゼ活性化剤 (Forskolin)そして Cl チャンネル活性化剤 (Ivermectin)を明らかにしているが、抗寄生虫薬 Ivermectin の抗腫瘍効果については明らかではない。

2. 研究の目的

スキルス胃癌は比較的若年者に発症し、短期間に浸潤・腹膜播種を起こす極めて予後の悪い腫瘍であり、腹膜播種機序については未知な部分が多く、有効な予防法や治療法の確立が待たれる。われわれは胃癌腹膜播種モデルマウスを構築し、播種陰性株化細胞に比べ、陽性株化細胞において特異的に過剰発現した遺伝子を同定した。他方、シンガポール大学との共同研究により胃癌臨床検体においても腹膜播種と関連する同様の変異を有する遺伝子群をもとめ、両者に共通する遺伝子 22 個を同定した。

これらの遺伝子群のうち特にがんシグナルとして重要な c-Src の下流の YAP1 に注目した。YAP1 は Yap/Tead で転写されることが知られるが、われわれは c-Src 阻害剤として知られる Cl チャンネル活性化剤を有する化合物として、イベルメクチンに注目し、イベルメクチンが YAP1 阻害効果を有することを見出した。同薬剤投与により腹膜播種の抑制効果が期待される。

3. 研究の方法

(1) イベルメクチンの胃癌増殖抑制効果の検討 胃癌株化細胞および胃癌株化細胞をマウスに移植した Xenograft model にイベルメクチンを投与することにより胃癌に対する腫瘍増殖抑制効果を確認する。

(2) イベルメクチンの YAP1 を介した胃癌増殖抑制機序の検討 胃癌株化細胞にイベルメクチンを投与し、Hippo 経路の転写因子である YAP1 mRNA、核内 YAP1 蛋白をそれぞれ RT-qPCR および

Western blottingにて測定する。また YAP1 は細胞増殖関連遺伝子である CTGF を誘導するため、イベルメクチンの投与による CTGF の発現を検討する。また胃癌株化細胞において YAP1 mRNA のノックダウンを行い、イベルメクチンの感受性を検討する。

(3) 胃癌臨床検体における YAP1 発現の意義を検討 胃癌症例の3つの独立したデータセットを用いて YAP1 の発現と予後を解析する。

4. 研究成果

(1) イベルメクチンを胃癌株化細胞に投与すると、MKN1 はイベルメクチンの濃度依存性に腫瘍増殖抑制効果を認めたが、MKN7 は増殖抑制効果を認めず、MKN1 はイベルメクチン感受性株、MKN7 はイベルメクチン抵抗性株であった。感受性株である MKN1 を移植したマウス胃癌 Xenograft モデルにイベルメクチン投与するとコントロールに比べて、イベルメクチンの濃度依存性に腫瘍増殖抑制効果を認めた。

(2) イベルメクチン感受性胃癌株化細胞においてイベルメクチンを投与することにより Hippo 経路の転写因子である YAP1 mRNA が減少し、核内 YAP1 蛋白が減少した。また YAP1 は細胞増殖関連遺伝子である CTGF を誘導するが、イベルメクチンの投与により CTGF の発現が減弱した。また YAP1 mRNA をノックダウンすることによりイベルメクチンの細胞増殖抑制効果を減弱した。つまり、イベルメクチンは Hippo 経路の YAP1 発現を抑制することにより細胞増殖を抑制する。

(3) 胃癌症例における YAP1 mRNA の発現と予後を、Kyushu データセット (n=101), Singapore データセット (n=198) および公的データベース (Kaplan-Meier plotter database n=678) において解析すると、いずれのデータセットにおいても YAP1 mRNA 高発現群は低発現群に比べて有意に予後が悪いという結果が認められた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 21 件)

1. Sato K, Masuda T, Hu Q, Tobo T, S Gillaspie, Niida A, M Thornton, Kuroda Y, Eguchi H, Nakagawa T, Asano K, Mimori K. Novel oncogene 5MP1 reprograms c-Myc translation initiation to drive malignant phenotypes in colorectal cancer. *EBioM*. 2019. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.058.
2. Hayashi N, Kuroda Y, Saito T, Tsuruda Y, Niida A, Otsu H, Eguchi H, Masuda T, Suzuki Y, Natsugoe S, Mimori K. A clinical trial of somatic and germline analyses for healthy longevity in a postoperative cancer patient. *Surg Today*. 2019 Mar 6. doi: 10.1007/s00595-019-01789-7.
3. Kurashige J, Yokobori T, Mima K, Sawada G, Takahashi Y, Ueo H, Takano Y, Matsumura T, Uchi R, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Mori M, Baba H, Mimori K. Platin3 is associated with epithelial-mesenchymal transition and poor prognosis in gastric cancer. *Oncol Lett*. 17(2):2393-2399. 2019. doi: 10.3892/ol.2018.9819.
4. Shimizu D, Masuda T, Sato K, Tsuruda Y, Otsu H, Kuroda Y, Eguchi H, Kodera Y, Mimori K. CRMP5-associated GTPase (*CRAG*) Is a Candidate Driver Gene for Colorectal Cancer Carcinogenesis. *Anticancer Res*. 39(1):99-106. 2019. doi: 10.21873/anticancer.13084.
5. Sato K, Niida A, Masuda T, Shimizu D, Tobo T, Kuroda Y, Eguchi H, Nakagawa T, Suzuki Y, Mimori K. Multiregion Genomic Analysis of Serially Transplanted Patient-derived Xenograft Tumors. *Cancer Genomics Proteomics*. 16(1):21-27. 2019. doi: 10.21873/cgp.20109.
6. Ito S, Fukagawa T, Noda M, Hu Q, Nambara S, Shimizu D, Kuroda Y, Eguchi H, Masuda T, Sato T, Katai H, Sasako M, Mimori K. Prognostic Impact of Immune-Related Gene Expression in Preoperative Peripheral Blood from Gastric Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 25(12):3755-3763. 2018. doi: 10.1245/s10434-018-6739-4.
7. Sugimachi K, Sakimura S, Kuramitsu S, Hirata H, Niida A, Iguchi T, Eguchi H, Masuda T, Morita M, Toh Y, Maehara Y, Suzuki Y, Mimori K. Serial mutational tracking in surgically

- resected locally advanced colorectal cancer with neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 119(4):419-423. 2018. doi: 10.1038/s41416-018-0208-5.
8. Saito T, Niida A, Uchi R, Hirata H, Komatsu H, Sakimura S, Hayashi S, Nambara S, Kuroda Y, Ito S, Eguchi H, Masuda T, Sugimachi K, Tobo T, Nishida H, Daa T, Chiba K, Shiraishi Y, Yoshizato T, Kodama M, Okimoto T, Mizukami K, Ogawa R, Okamoto K, Shuto M, Fukuda K, Matsui Y, Shimamura T, Hasegawa T, Doki Y, Nagayama S, Yamada K, Kato M, Shibata T, Mori M, Aburatani H, Murakami K, Suzuki Y, Ogawa S, Miyano S, Mimori K. A temporal shift of the evolutionary principle shaping intratumor heterogeneity in colorectal cancer. *Nat Commun*. 9(1):2884. 2018. doi: 10.1038/s41467-018-05226-0.
 9. Shimizu D, Saito T, Ito S, Masuda T, Kurashige J, Kuroda Y, Eguchi H, Kodera Y, Mimori K. Overexpression of *FGFR1* Promotes Peritoneal Dissemination Via Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Gastric Cancer. *Cancer Genomics Proteomics*. 15(4):313-320. 2018. doi: 10.21873/cgp.20089.
 10. Nambara S, Masuda T, Nishio M, Kuramitsu S, Tobo T, Ogawa Y, Hu Q, Iguchi T, Kuroda Y, Ito S, Eguchi H, Sugimachi K, Saeki H, Oki E, Maehara Y, Suzuki A, Mimori K. Antitumor effects of the antiparasitic agent ivermectin via inhibition of Yes-associated protein 1 expression in gastric cancer. *Oncotarget*. 8(64):107666-107677. 2017. doi: 10.18632/oncotarget.22587. eCollection 2017 Dec 8.
 11. Hu Q, Masuda T, Sato K, Tobo T, Nambara S, Kidogami S, Hayashi N, Kuroda Y, Ito S, Eguchi H, Saeki H, Oki E, Maehara Y, Mimori K. Identification of ARL4C as a Peritoneal Dissemination-Associated Gene and Its Clinical Significance in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 25(3):745-753. 2018. doi: 10.1245/s10434-017-6292-6.
 12. Takano Y, Masuda T, Inuma H, Yamaguchi R, Sato K, Tobo T, Hirata H, Kuroda Y, Nambara S, Hayashi N, Iguchi T, Ito S, Eguchi H, Ochiya T, Yanaga K, Miyano S, Mimori K. Circulating exosomal microRNA-203 is associated with metastasis possibly via inducing tumor-associated macrophages in colorectal cancer. *Oncotarget*. 8(45):78598-78613. 2017. doi: 10.18632/oncotarget.20009.
 13. Masuda T, Hayashi N, Kuroda Y, Ito S, Eguchi H, Mimori K. MicroRNAs as Biomarkers in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 9(9). pii: E124. 2017. doi: 10.3390/cancers9090124.
 14. Uchi R, Takahashi Y, Niida A, Shimamura T, Hirata H, Sugimachi K, Sawada G, Iwaya T, Kurashige J, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Chiba K, Shiraishi Y, Nagae G, Yoshida K, Nagata Y, Haeno H, Yamamoto H, Ishii H, Doki Y, Inuma H, Sasaki S, Nagayama S, Yamada K, Yachida S, Kato M, Shibata T, Oki E, Saeki H, Shirabe K, Oda Y, Maehara Y, Komune S, Mori M, Suzuki Y, Yamamoto K, Aburatani H, Ogawa S, Miyano S, Mimori K. Correction: Integrated Multiregional Analysis Proposing a New Model of Colorectal Cancer Evolution. *PLoS Genet*. 13(5):e1006798. 2017. doi: 10.1371/journal.pgen.1006798.
 15. Sato K, Masuda T, Hu Q, Tobo T, Kidogami S, Ogawa Y, Saito T, Nambara S, Komatsu H, Hirata H, Sakimura S, Uchi R, Hayashi N, Iguchi T, Eguchi H, Ito S, Nakagawa T, Mimori K. Phosphoserine Phosphatase Is a Novel Prognostic Biomarker on Chromosome 7 in Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 37(5):2365-2371. 2017.
 16. Ueda M, Iguchi T, Masuda T, Komatsu H, Nambara S, Sakimura S, Hirata H, Uchi R, Eguchi H, Ito S, Sugimachi K, Mizushima T, Doki Y, Mori M, Mimori K. Up-regulation

- of *SLC9A9* Promotes Cancer Progression and Is Involved in Poor Prognosis in Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 37(5):2255-2263. 2017.
17. Iguchi T, Nambara S, Masuda T, Komatsu H, Ueda M, Kidogami S, Ogawa Y, Hu Q, Sato K, Saito T, Hirata H, Sakimura S, Uchi R, Hayashi N, Ito S, Eguchi H, Sugimachi K, Maehara Y, Mimori K. miR-146a Polymorphism (rs2910164) Predicts Colorectal Cancer Patients' Susceptibility to Liver Metastasis. *PLoS One.* 11(11):e0165912. 2016 Nov. doi: 10.1371/journal.pone.0165912.
 18. Ueda M, Iguchi T, Masuda T, Nakahara Y, Hirata H, Uchi R, Niida A, Momose K, Sakimura S, Chiba K, Eguchi H, Ito S, Sugimachi K, Yamasaki M, Suzuki Y, Miyano S, Doki Y, Mori M, Mimori K. Somatic mutations in plasma cell-free DNA are diagnostic markers for esophageal squamous cell carcinoma recurrence. *Oncotarget.* 7(38):62280-62291. 2016 Sep 20. doi: 10.18632/oncotarget.11409.
 19. Sugimachi K, Yamaguchi R, Eguchi H, Ueda M, Niida A, Sakimura S, Hirata H, Uchi R, Shinden Y, Iguchi T, Morita K, Yamamoto K, Miyano S, Mori M, Maehara Y, Mimori K. 8q24 Polymorphisms and Diabetes Mellitus Regulate Apolipoprotein A-IV in Colorectal Carcinogenesis. *Ann Surg Oncol.* 23(Suppl 4):546-551. 2016.
 20. Sugimachi K, Matsumura T, Shimamura T, Hirata H, Uchi R, Ueda M, Sakimura S, Iguchi T, Eguchi H, Masuda T, Morita K, Takenaka K, Maehara Y, Mori M, Mimori K. Aberrant Methylation of FOXE1 Contributes to a Poor Prognosis for Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 23(12):3948-3955. 2016. doi: 10.1245/s10434-016-5289-x.
 21. Kurashige J, Hasegawa T, Niida A, Sugimachi K, Deng N, Mima K, Uchi R, Sawada G, Takahashi Y, Eguchi H, Inomata M, Kitano S, Fukagawa T, Sasako M, Sasaki H, Sasaki S, Mori M, Yanagihara K, Baba H, Miyano S, Tan P, Mimori K. Integrated Molecular Profiling of Human Gastric Cancer Identifies DDR2 as a Potential Regulator of Peritoneal Dissemination. *Sci Rep.* 6:22371. 2016. doi: 10.1038/srep22371.

〔学会発表〕（計 13 件）

1. 木戸上真也、増田隆明、井口友宏、胡慶江、南原翔、小松久晃、上田正射、林直樹、伊藤修平、江口英利、土岐祐一郎、森正樹、三森功士. 胃癌における SETBP1 の臨床病理学的意義についての検討. 第 116 回日本外科学会. 2016.4/14. 大阪
2. 江口英利、高橋佑典、木戸上真也、胡慶江、南原翔、小松久晃、上田正射、林直樹、井口友宏、増田隆明、伊藤修平、三森功士. 大腸癌症例の原発巣および肝転移巣癌細胞の統合的解析による多様性の解明. 第 116 回日本外科学会. 2016.4/14. 大阪
3. 江口英利、増田隆明、胡慶江、木戸上真也、南原翔、小松久晃、林直樹、井口友宏、伊藤修平、三森功士. 大腸癌における 7 番染色体上のドライバー遺伝子の同定. 第 71 回日本消化器外科学会. 2016.7.20. 徳島
4. 林直樹、胡慶江、佐藤晋彰、木戸上真也、齋藤衆子、南原翔、小松久晃、崎村正太郎、黒田陽介、伊藤修平、江口英利、増田隆明、三森功士. 胃癌ドライバー遺伝子としての CAPRN2 の同定. 第 75 回日本癌学会学術集会. 2016.10.7. 横浜
5. 南原翔、増田隆明、胡慶江、佐藤晋彰、木戸上真也、齋藤衆子、小松久晃、平田秀成、崎村正太郎、林直樹、伊藤修平、江口英利、三森功士. イベルメクチンは YAP1 を標的として胃癌細胞株の増殖を抑制する. 第 75 回日本癌学会学術集会. 2016.10.7. 横浜
6. 胡慶江、増田隆明、野田美和、吉川幸宏、木戸上真也、南原翔、林直樹、黒田陽介、伊藤修平、江口英利、前原喜彦、三森功士. 細胞融解活性スコア (Cytolytic activity score) の胃癌における臨床的意義. 第 117 回日本外科学会定期学術集会. 2017.4.29 横浜
7. 江口英利、胡慶江、吉川幸宏、木戸上真也、南原翔、林直樹、黒田陽介、増田隆明、伊藤修平、三森功士. ARL4C は胃癌患者の腹膜播種および予後不良の関与する. 第 72 回日本消化器外科学会. 2017.7.22 金沢
8. 胡慶江、増田隆明、野田美和、吉川幸宏、脇山浩明、神山勇太、佐藤晋彰、齋藤衆子、林直樹、黒田陽介、伊藤修平、江口英利、三森功士. 細胞融解活性スコア (Cytolytic activity

- score) の胃癌における臨床的意義. 第 76 回日本癌学会学術総会. 2017.9.30 横浜
9. 倉光正太郎、増田隆明、添田祐治、清水大、藤井昌志、北川彰洋、神山勇太、脇山浩明、吉川幸宏、野田美和、胡慶江、佐藤晋彰、齋藤衆子、鶴田祐介、黒田陽介、伊藤修平、江口英利、前原喜彦、三森功士. 腹膜播種関連遺伝子としての Spondin2 の同定とその臨床的意義. 第 118 回日本外科学会定期学術集会. 2018.4.6 東京
 10. S Kuramitsu, S Nambara, Q Hu, Y Kuroda, T Masuda, S Ito, H Eguchi, Y Maehara, K Mimori. Autitumor effects of the antiparasitic agent ivermectin via inhibition of yes-associated protein 1 expression in gastric cancer. AACR Annual Meeting 2018. 2018.4.17 シカゴ
 11. 清水大、齋藤衆子、藏重淳二、鶴田祐介、黒田陽介、伊藤修平、増田隆明、江口英利、三森功士. FGFR1 は EMT を介して胃癌腹膜播種に関与する. 第 73 回日本消化器外科学会総会. 2018.7.11 鹿児島
 12. 江口英利、胡慶江、増田隆明、清水大、藤井昌志、野田美和、神山勇太、吉川幸宏、脇山浩明、佐藤晋彰、鶴田祐介、黒田陽介、三森功士. 大腸癌における oxysterol binding protein like 3(OSBPL3)の臨床的意義. 第 77 回日本癌学会学術総会. 2018.9.29 大阪
 13. 倉光正太郎、増田隆明、胡慶江、鶴田祐介、大津甫、黒田陽介、江口英利、三森功士. 腹膜播種関連遺伝子としての Spondin2 の同定とその臨床的・生物学的意義. 第 77 回日本癌学会学術総会. 2018.9.28 大阪

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号 (8 桁):

(2) 連携研究者

連携研究者氏名: 三森 功士

ローマ字氏名: KOSHI MIMORI

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。