

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2023

課題番号：17K10489

研究課題名(和文) ナノ粒子を用いた、癌原発巣-転移巣CT検出と、放射線遠達効果による転移巣の治療法

研究課題名(英文) CT detection of primary and metastatic tumor and their treatment abscopal effect via radiation

研究代表者

原田 聡 (Harada, Satoshi)

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号：20244931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：CT装置で可能で、放射線に反応して内容を放出するパーティクル(以後、放射線感受性パーティクルと表記)を開発し2回の放射線照射による腫瘍イメージングと癌治療を研究した。腫瘍イメージングは、VEGRF1/2抗原抗体による腫瘍と転移巣への集積をCTで検出する事で行われた。第1回目の放射線では anti-CD47 si-RNA, anti-PD-L1抗体、P-selectinを限局化、第2回目の放射線照射では、HMGB-1, ATP, anti-CD47 si-RNA, を限局化した。これらはCD8+T-cellによる原発腫瘍と転移巣の貪食を促進した。結果、原発腫瘍と転移巣の治療効果が増強した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義：放射線に、ドラッグデリバリーシステムという新たな役割を与える。パーティクルを使用した放射線診断と放射線治療の同時施行を可能にする。
社会的意義：パーティクルによる放射線治療効果増強と副作用軽減を同時に行うことで、高齢化社会の癌治療に貢献する。

研究成果の概要(英文)：We aimed to image and treat the primary tumor by immunogenic cell death (ICD), and metastatic treatment through abscopal effect using particles that release liposome-protamine-hyaluronic acid nanoparticles (LPH-NP) in response to radiation, in two radiation sessions.

The accumulation of particles via antigen-antibody of VEGRF1/2 allowed us to image Primary tumor and metastases. First radiation localized anti-CD47 si-RNA, anti-PD-L1-Ab and P-selectin. Second radiation session localized HMGB-1, ATP, and anti-CD47 si-RNA. These treatments facilitated attacking tumor and metastasis by CD8+T-cell, which resulted in increasing the antitumor effect and reduced metastasis.

研究分野：放射線治療

キーワード：Radiation Drug Delivery System Particle imaging microprobe imaging immunotherapy

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

開発当初、放射線照射により内容を放出する放射線感受性パーティクルを用いて、原発巣と転移巣のイメージング、およびそれらに対する、標的化された放射線-抗がん剤併用療法が研究されていた。

(i)放射線感受性パーティクルによる腫瘍イメージング (図-1-A) :放射線放射線照射により抗癌剤を放出するパーティクルを開発し、VEGFR-1 抗体で標識し、P-selectin 抗原を含むパーティクル (腫瘍イメージング用パーティクル) を、腫瘍および転移巣の腫瘍血管内皮上の $\alpha v \beta 3$, VEGFR-1 との抗原抗体反応により集積させ、その集積を CT により検出し、原発巣と転移巣を描出した。

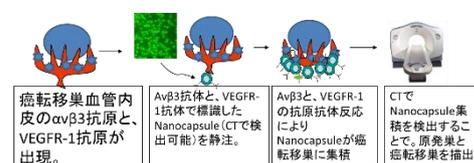


図 - 1 - A

(ii)第 1 回目の照射と照射部位への P-selectin の沈着 (図-1-B) :CT で検出された腫瘍と転移巣に放射線を照射して、集積したパーティクルから P-selectin を放出させ、腫瘍血管内皮に P-selectin 沈着させた。

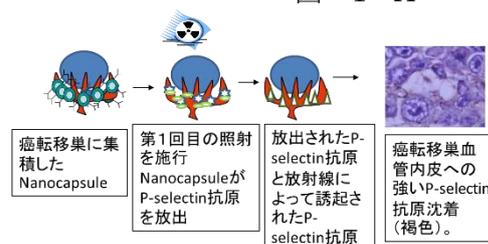


図 - 1 - B

(iii)腫瘍と転移巣への治療用パーティクル集積と、第 2 回目の放射線照射による、パーティクルからの抗がん剤放出 (図-1-C) : P-selectin 抗体と PSGL-1 で標識した Nanocapsule を静脈注射し P-selectin の抗原抗体反応を介して、治療用パーティクルを集積させ、パーティクルに第二回目の放射線を照射し、パーティクルから抗癌剤を放出させた。

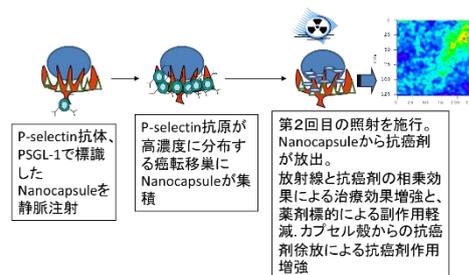


図 - 1 - C

上記 (i)~(iii)により、放射線とパーティクルから放出された抗癌剤との相乗効果により、抗腫瘍効果が増強され、パーティクルによる薬剤限局化作用により抗癌剤の副作用が軽減された。しかし、転移巣治療では、放射線感受性が比較的高い、肺、肝等の転移臓器に直接照射する必要があり、転移巣の放射線障害が激しく、時として致命的な障害が起きる問題があった。この問題解決法として、局所の放射線が離れた場所で抗腫瘍効果をもたらす、遠達効果を利用する事が考えられた。

2. 研究の目的

目的：癌転移の早期診断と、遠達効果を用いた、放射線による転移巣治療を研究する。

1) 腫瘍検出用パーティクルによる原発巣と転移巣イメージング (図-2-A) : VEGFR1/2

で標識し、anti-PD1 Ab, Anti-CD siRNA, P-selectin を含む放射線感受性パーティ

クルを担癌マウスの尾静脈より静注する。腫瘍血管と転移巣の内皮細胞に存在する VEGFR1/2 抗原

と Nan パーティクルの VEGFR-1 抗体との抗原抗体反応により、腫瘍と転移巣にパーティクルを

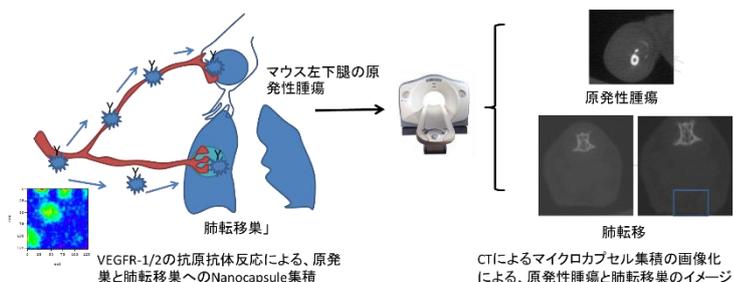


図- 2 - A

集積させ、その集積を CT で検出し、原発巣と転移巣を検出する。

第一回目の照射と、anti-PDL1 抗体, PD-1 抗体 Anti-CD 47 siRNA, および P-selectin の放出 (図-2-C) : 原発巣と転移巣に集積した放射線感受性 Particle に第 1 回目の放射線を照射

し、パーティクルから内容を放出させる。原発腫瘍と転移においては、PDL-1 抗体、anti-CD 47siRNA により、PD-limmunocheckpoint の blockade, don't eat me signal の沈静化を起し、原発巣と転移巣が CD8⁺ T-Cell から攻撃されやすい様にする。Dendritic cell (DC) では、Anti-CD 47 siRNA が DC の migration を促進し、癌細胞からの腫瘍抗原の DC への取り込みを増強する。最後に、放出された P-selectin 抗原が血管内皮に沈着させる。

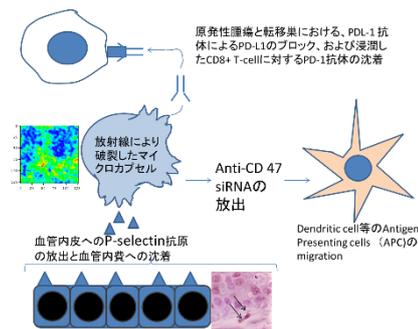


図-2-B

4) 腫瘍治療用パーティクルの P-selectin 抗原抗体反応による集積と、第二回目の放射線照射による、DC への腫瘍抗原放出と DC 内の腫瘍抗原処理促進 (図-2-C) : HMBG-1, ATP, Anti CD 47 siRNA を含む、放射線感受性パーティクルを

P-selectin 抗原抗体反応により、腫瘍に集積させた後、第 2 回目の照射を施行し、これら薬剤を放出させる。Anti-CD 47 siRNA により、腫瘍抗原の DC phagocytosis を促進させ、ATP, HMBG-1 により DC での腫瘍抗原処理を促進する。続いて、DC は、リンパ節に移行する。

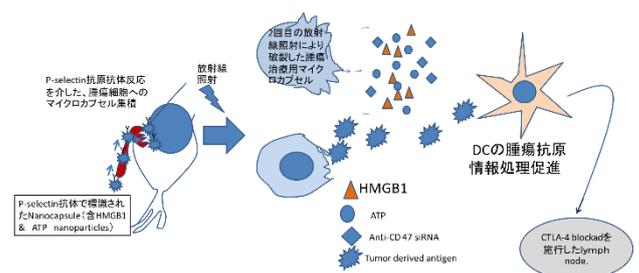


図-2-C

5) リンパ節における CD8⁺-T-cell の Priming と同細胞による、原発性腫瘍、および転移巣の攻撃 (図-2-D) : 上記 1) の手技により、CTLA-4 がブロックされたリンパ節で、

DC から CD8⁺T-Cell に効果的にリンパ球の Priming が起き、CD8⁺T-Cell からの攻撃を受けやすくなっている腫瘍細胞、および転移巣を効果的に攻撃する。これにより、原発巣と転移巣を治療する。

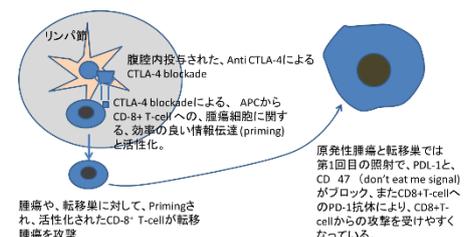


図-2-D

3. 研究の方法

1-1. パーティクル作成 : 転移を検出する転移型と、抗癌剤を放出する転移巣治療型を作成する。

転移検出型 (図-2-B で使用されるパーティクル) : 1.6 mg protamine (PA) と 1.28 mg hyaluronic acid (HA) を、放射線造影剤 iopamiron, anti-CD47 siRNA, anti-PDL1, anti-PD1 抗体、P-selectin 抗原溶液、2ml に溶解し、30 分間反応させ、フィルターで精製してパーティクルを作成した。同パーティクルをアルギン酸 0.1%、-ヒアルロン酸 0.05% の 10 ml 溶液に混入し、VEGFR-1 抗体 5 μ を含むオリーブ油を重層した 0.3 mMol Ca²⁺ と 0.3 mMol Fe²⁺ 溶液に噴霧して、VEGFR1/2 抗体で標識したパーティクルを作成した。

腫瘍治療型 (図-2-D で使用されるパーティクル) : 上記と同様に、PA と HA を、HMBG-1、anti-CD47 siRNA, ATP 溶液に溶解し、同様の手技により、パーティクル 1 を作成後、アルギン酸とヒアルロン酸を用いた同様の手技により、P-selectin 抗体で標識し、治療用パーティクルを作成した。

1-2. 動物モデル作成：C3HE/J マウスに人乳がん由来の MM46（低転移性）または MM48（高転移性）を左大腿皮内に移植して、担癌マウスを作成した。2週間後に実験に使用した。

1-3. 腫瘍検出型パーティクルによる、転移検出（図-2-B）：上記担癌マウスに尾静脈より 10 億個のパーティクルを静脈注射し、1~12 時間、1 時間おきに、実験動物用 CT により、全身の断層画像を、3 mm 間隔、1 mm 厚で撮像を施行した。転移が見られた臓器に関して、転移巣におけるカプセル投与前、および投与後の CT 値の変動を計測することで、カプセル動態を測定した。

1-4. 第 1 回目の放射線照射と腫瘍治療型パーティクルの誘導（図-2-C, D）：CT で検出された腫瘍、と転移巣に対し、400 KeV 軟線 X 線 10, 20 Gy の第 1 回目の放射線を照射し、P-selectin 抗原、anti-PDL1 Ab, anti-PD1 Ab と Anti-CD47siRNA を放出させる（図-2-C）。このうち、P-selectin 抗原の腫瘍血管内皮沈着が最大となる時点を、パーティクルの P-selectin 含有量を免疫染色により計測後、同条件で、P-selectin 抗体で標識した腫瘍治療型パーティクルを静脈注射し、P-selectin の抗原抗体反応を介して、腫瘍と転移巣にパーティクルを集積させる。

1-5. 第 2 回目の放射線照射と、腫瘍治療型パーティクルからの HMBG-1、anti-CD47 siRNA, ATP 放出。を施行後、DC の腫瘍抗原の Processing, CD8⁺T-Cell への Priming, CD8⁺ T-Cell による抗腫瘍、抗転移効果、副作用軽減を研究する。

4. 研究成果

1. 生成されたパーティクル（図-1）

生成されたパーティクルを図-1-A, B に示す。光学的顕微鏡下で、パーティクルは表面不整な粒状であり、その直径は $12.3 \pm 4.5 \mu\text{m}$ であった（図-1-A）。Micro PIXE camera を使用して、パーティクルに含まれる Fe（鉄）を画像化すると、パーティクルは光学的顕微鏡下よりも、より明瞭に観察された（図-1-B）。

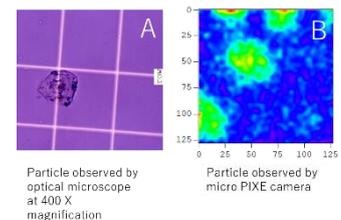


図-1

2. パーティクルによる腫瘍イメージング：

抗 VEGFR-1/2 で標識しパーティクルを微増脈より静脈後 CT を撮像したところ、VEGFR-1/2 の抗原抗体反応により、パーティクルは、原発腫瘍と転移巣へ集積した。集積したパーティクルは、その中に含まれる、Fe, Ca の X-線吸収により CT で検出された。同現象は、原発巣と転移巣を明瞭化し、原発腫瘍と転移巣の検出を容易にした（図-2）。

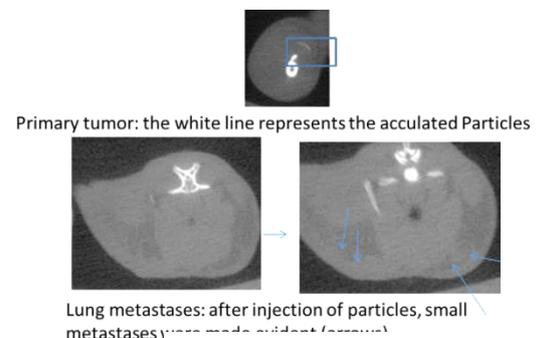


図-2

3. 第一回目の放射線照射による、パーティクルからの anti-CD47 siRNA 抗体, anti-PDL1 抗体の放出。

集積したパーティクルに対して第一回目の放射線を照射しパーティクルから PDL-1 抗体、anti-CD 47siRNA を放出させた（図-3-A）。放出された PD-L1 抗体、anti-CD47 siRNA は、それぞれ、PD-L1（図 3-B）と CD 47（図-3-C）を沈静化した。

さらに、パーティクルは P-selectin 抗原を放出し、放射線照射内に、P-selectin 抗原を沈着させた。

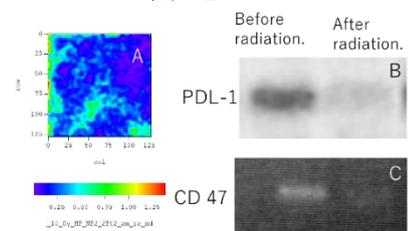


図-3

4. 腫瘍治療型パーティクル静脈注射と第 2 回目の放射線照射。

P-selectin 抗体で標識した腫瘍治療型パーティクルを静脈注射し、P-selectin の抗原抗体反応を介して、腫瘍と転移巣にパーティク

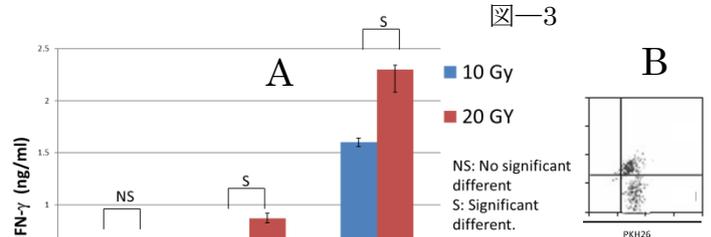


図-4

ルを集積させた。集積は静脈注射 12 時間後に完了し、その時点で、第 2 回目の放射線を照射した。パーティクルからは、HMBG-1、anti-CD47 siRNA、ATP が放出された。放出された HMBG-1 と ATP は、DC を活性化した (IFN- γ により計測、図-4-A)。活性化された DC は DC-associated CD8+T-cell priming を介して、CD8+T-cell を活性化した (図-4-B、PKH で計測)。他方、は、放出された anti-CD47 siRNA は、原発腫瘍と転移巣の CD47 活性をさらに、沈静化した。

5. 抗腫瘍効果の増強

上記 1~4 による、CD8+T-cell の活性化、および原発巣と転移巣における CD 47 (Don't eat me signal) の鎮静化により、原発性腫瘍の抗腫瘍効果 (図-5) は増強し、肺転移巣の数は有意に減少した (図-6)。

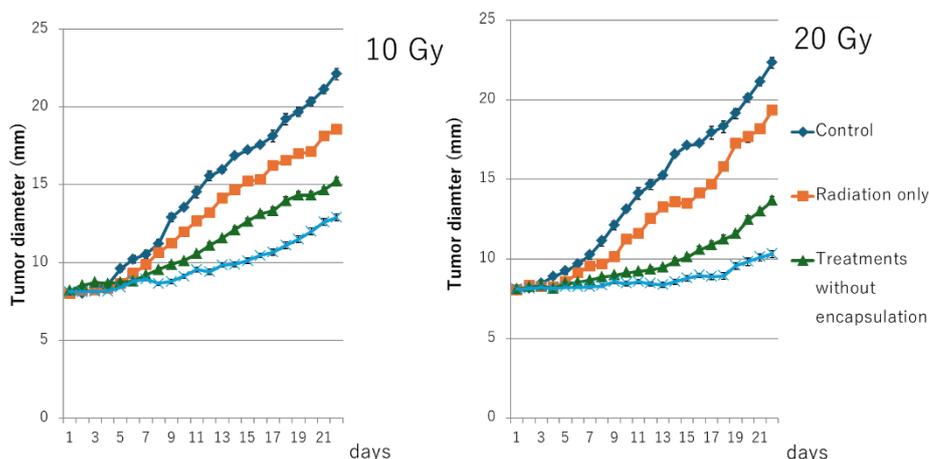


図-5

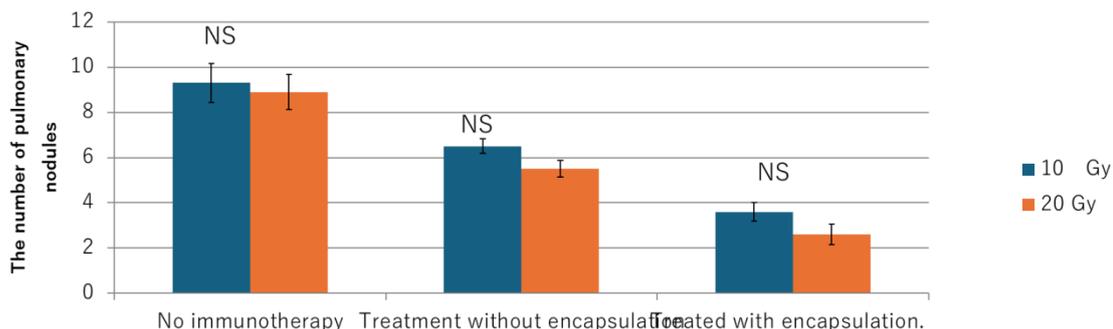


図-6

5. 副作用軽減作用：

副作用を治療中のマウスの毛羽立ち、体重減少、死亡により計測した (表-1)。Particle による薬剤限局化作用により、治療に伴う副作用が軽減された。anti-CD47 siRNA 抗体、anti-PDL1 抗体、HMBG-1 の副作用が有意に低下した。特に、治療によるマウス死亡数は“0”であった。

		Body weight Loss			Fuzzy hair	Dead
		10 Gy	20 Gy	10 Gy	20 Gy	
Targeted immunotherapy	10 Gy	3	4	0		
	20 Gy	3	4	0		
Untargeted immunotherapy	10 Gy	8	8	3		
	20 Gy	8	8	6		

表-1

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Satoshi Harada, Takahiro Sato	4. 巻 29
2. 論文標題 Inhibition of metastasis using particles that release chitosan upon radiation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of PIXE	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1142/S0129083519500104	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 Satoshi Harada, Takashi Segawa Shigeru Ehara, Takahiro Sato	4. 巻 28
2. 論文標題 Treatment of primary and metastatic tumors through cancer immunotherapy and abscopal effect by targeted antigen-capturing nanoparticles with programmed death-1 blockade	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of PIXE	6. 最初と最後の頁 69-76
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1142/S0129083518500158	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 Takashi Segawa, Satoshi Harada, Takahiro Sato, Shigeru Ehara	4. 巻 193
2. 論文標題 Delivery and Effectiveness of Carboplatin via Targeted Delivery Compared to Passive Accumulation of Intravenously Injected Particles Releasing Carboplatin upon Irradiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiation Research	6. 最初と最後の頁 263-273
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1667/RR15357.1	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 T. Segawa, S. Harada, S. Ehara, K. Ishii, K. Sera, S. Goto	4. 巻 27
2. 論文標題 Encapsulated protamine-hyaluronic acid particles for targeting carboplatin directed by radiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of PIXE,	6. 最初と最後の頁 37-42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1142/S0129083518500043	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21件(うち招待講演 0件/うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Satoshi Harada
2. 発表標題 Targeted theranostic nanomedicine, using targeted CT-imageable particles that release the bispecific antibody IMC-KRASG12D with the KRASG12D neoantigen, directed by two radiation sessions.
3. 学会等名 109th Annual Meeting of Radiological Society of North America (RSNA) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satoshi Harada, Takahiro Satoh
2. 発表標題 Targeted neoantigen immunotherapy using encapsulated nanoparticles, directed by radiation.
3. 学会等名 65th ASTRO's Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satoshi Harada, Takahiro Satoh
2. 発表標題 Imaging of Primary and Metastatic Tumors Treated with Radiotherapy -Directed Antigen Capturing Nanoparticles, reducing metastasis seeding and colonization, under PDL-1 Blockade.
3. 学会等名 64th ASTRO's Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoshi Harada, Takahiro Satoh
2. 発表標題 Imaging and Treatment of Primary and Metastatic Tumors Through Immunotherapy and the Abscopal Effect Characterized by Reduced Circulating Tumor Cells, Cluster Formation, and Tumor Extravasation Via Administration of Radiation-Targeted Particles
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoshi Harada, Takahiro Sato
2. 発表標題 Imaging of Primary and Metastatic Tumors Treated with Radiotherapy -Directed Antigen Capturing Nanoparticles (AC-NP), Dissemination of Circulating Tumor Cell (CTC)-Cluster and Their Reduced extravasation, underPDL-1 Blockade.
3. 学会等名 63rd Annual Meeting of American Society of Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Harada, Takahiro Sato,
2. 発表標題 Imaging and treatment of primary and metastatic tumors via abscopal immunotherapy involving reductions in circulating tumor cells (CTCs), CTC clusters, and their extravasation using targeted antigen-capturing nanoparticles containing Ezrin inhibitor and Ouabain directed by radiation.
3. 学会等名 107th Annual Meeting of Radiological Society of North America (RSNA) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Harada, Takahiro Sato,
2. 発表標題 Imaging and Treatment of Primary and Metastatic Tumors, through Immunotherapy and Abscopal Effects with reduced Circulating-Tumor-Cells cluster-formation by Radiation-Targeted Particles
3. 学会等名 第81 回本医学放射線学会学術集会,
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田 聡
2. 発表標題 Imaging and Treatment of Primary and Metastatic Tumors, through Immunotherapy and Abscopal Effects with Reduced Circulating-Tumor-Cells by Radiation-Targeted Particles.
3. 学会等名 第79回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoshi Harada, Takahiro Sato,
2. 発表標題 Imaging of Primary and Metastatic Tumor and Their Treatment Via Cancer Immunotherapy, Abscopal Effects, and Dissociation of Circulating Tumor Cell (CTC)-Cluster, Using Radiotherapy-Directed Encapsulated Antigen-Capturing Nanoparticles Containing Na ⁺ /K ⁺ -ATPase Inhibitor.
3. 学会等名 62nd Annual Meeting of American Society for Radiation Oncology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoshi Harada, Takahiro Sato,
2. 発表標題 Imaging and treatment of primary and metastasized tumors through abscopal immunotherapy effects, and dissociation of circulating tumor cell-clusters using targeted antigen-capturing nanoparticles containing Ouabain, directed by radiation.
3. 学会等名 106th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoshi Harada
2. 発表標題 Imaging of Primary and Metastatic Tumors and Their Treatment through via Cancer Immunotherapy, Abscopal Effects, and Reduction of Circulating Tumor Cells Using Radiotherapy-Directed Encapsulated Antigen-Capturing Nanoparticles containing Chitosan
3. 学会等名 2019 ASTRO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Harada
2. 発表標題 Imaging and treatment of primary and metastasized tumors through immunotherapy using targeted antigen-capturing nanoparticles with serum amyloid A1 along with radiation and PD-L1 blockade
3. 学会等名 105th Scientific Assembly and Annual meeting RSNA 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Satoshi Harada
2 . 発表標題 Imaging of Primary and Metastatic Tumors and their Treatment through Abscopal Effects and Cancer Immunotherapy using Encapsulated, Radiotherapy-Directed Maleimide-Antigen-Capturing Nanoparticles
3 . 学会等名 第78回日本医学放射線学会総会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Satoshi Harada
2 . 発表標題 Nanoparticle imaging and treatment of tumor, through macrophage-based therapy, by radiotherapy-targeted-switching of Tumor-Associated-Macrophages (TAM s) from M2 to M1 phenotype.
3 . 学会等名 第77回日本医学放射線学会総会
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Satoshi Harada
2 . 発表標題 Imaging of Primary and Metastatic Tumors and their Treatment through Abscopal Effects and Cancer Immunotherapy using Encapsulated, Radiotherapy-Directed Antigen-Capturing Nanoparticles
3 . 学会等名 56th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology (ASTRO (国際学会))
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Satoshi Harada
2 . 発表標題 Imaging and treatment of primary and metastasized tumors through immunotherapy using targeted antigen-capturing nanoparticles with serum amyloid A1 along with radiation and PD-L1 blockade
3 . 学会等名 104th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America (RSNA) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoshi Harada , Takashi Segawa, Shigeru Ehara a,, Takahiro Sato , Koichiro Sera, Shyoko Goto.
2. 発表標題 Nanoparticle imaging and treatment of primary and metastasized tumor through immunogenic cell death (ICD) and abscopal effect, respectively, by targeted Mertk inhibitor and PD-1 blockade via radiotherapy .
3. 学会等名 第76回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Harada , Takashi SeShigeru Ehara a, Takahiro Sato , Koichiro Sera, Shyoko Goto.
2. 発表標題 Encapsulated protamine-hyaluronic acid particles for targeting carboplatin directed by radiation.
3. 学会等名 第33回PIXE シンポジウム京都
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Harada , Takashi SeShigeru Ehara a, Takahiro Sato , Koichiro Sera, Shyoko Goto.
2. 発表標題 Imaging of primary tumor and metastases and their treatment through targeted macrophage therapy, using encapsulated nanoparticles directed by radiotherapy.
3. 学会等名 59th Annual Meeting of America Society of Radiation Oncology, 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Harada , Takashi SeShigeru Ehara a, Takahiro Sato , Koichiro Sera, Shyoko Goto.
2. 発表標題 Treatment of primary tumors through immunogenic cell death, with concurrent treatment of metastasized tumors through the abscopal effect, via targeted anti-CD4 siRNA, HMGB1, and ATP nanoparticles combined with radiotherapy
3. 学会等名 103rd Annual Meeting of Radiological Society of North America, 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Harada , Takashi SeShigeru Ehara a, Takahiro Sato , Koichiro Sera, Shyoko Goto.
2. 発表標題 Imaging of Primary and Metastatic Tumors and their Treatment through Abscopal Effects and Cancer Immunotherapy using Encapsulated, Radiotherapy-Directed Antigen-Capturing Nanoparticles
3. 学会等名 60th Annual Meeting of America Society of Radiation Oncology, 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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