

令和 3 年 4 月 29 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05993

研究課題名(和文)肺高血圧症における血管リモデリング抑制機構に基づく分子標的治療法の開発

研究課題名(英文)Development of molecularly targeted therapy based on inhibition mechanism of vascular remodeling in pulmonary hypertension

研究代表者

日笠 喜朗(Hikasa, Yoshiaki)

鳥取大学・農学部・教授

研究者番号：30165071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ラット肺高血圧症モデルにおける5種類のチロシンキナーゼ阻害薬の肺血管リモデリングとその関連因子への影響を調べ、肺高血圧治療におけるチロシンキナーゼ阻害薬の有効性を検討した。イマチニブ、ソラフェニブおよびマシチニブ治療はチロシンキナーゼ受容体とC-X-Cケモカイン受容体4の阻害を介した分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ経路の抑制により、肺血管リモデリング、右心室肥大および肺高血圧を改善することを明らかにした。この効果は抗がん剤用量より低用量で発現するため、獣医療への応用が示唆された。イヌ肺高血圧症に対する低用量イマチニブおよびイマチニブとシルデナフィル併用長期投与の改善効果も明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺高血圧症は肺血管リモデリングと血管収縮により肺動脈圧が著しく上昇する致死的な病態です。本研究はラットを用いて肺高血圧症の本質的原因である肺血管リモデリングへの様々なシグナリング異常に着目し、5種類のチロシンキナーゼ阻害薬の肺高血圧症治療の有効性とその機序の一部を明らかにするとともに、イヌ肺高血圧症に対する有効性も明らかにしました。本研究の新知見は、獣医学および医学双方の肺高血圧症における新規分子標的治療法の開発に有用であり、肺高血圧症の分子病態メカニズムの解明にも貢献するものです。

研究成果の概要(英文)：Using pulmonary hypertension rat model, this study was conducted to examine the inhibitory effects of tyrosine kinase inhibitors imatinib, sunitinib, sorafenib, toceranib and masitinib on PH, cardiac and pulmonary vascular remodeling, and remodeling-related factors. As a result, imatinib, sorafenib and masitinib treatments improved pulmonary vascular remodeling, right ventricular hypertrophy and pulmonary hypertension by suppressing the mitogen-activated protein kinase pathway through inhibition of tyrosine kinase receptor and C-X-C chemokine receptor 4. This effect exhibited at the dose lower than the anticancer drug dose, suggesting its application to veterinary medicine. In addition, the improvement effects of long-term administrations of low-dose imatinib and combined with sildenafil for canine pulmonary hypertension were clarified. These tyrosine kinase inhibitors may provide a novel reversal agent to target the cardiopulmonary remodeling in the pulmonary hypertension.

研究分野：獣医学

キーワード：肺高血圧症 肺血管リモデリング チロシンキナーゼ阻害薬 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ経路 イマチニブ マシチニブ ソラフェニブ トセラニブ

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)肺高血圧症(PH)とは、肺、血管傷害および心機能障害が原因となり、血管リモデリング、血管収縮、血栓形成などにより肺小動脈内腔の狭窄もしくは閉塞を招来し、肺動脈圧の上昇を惹起し、重篤な右心不全と死を引き起こす病態である。PHの進展は心不全の予後を大きく左右する重要な要因となっている。現在のPH治療にはプロスタサイクリン経路、エンドセリン経路もしくは一酸化窒素経路に作用する治療薬が主に使用されてきた。しかし、既存の治療法はPHの根本的な治療ではなく、さらに既存の治療薬では重篤化を防げない症例が存在し、既存の治療薬とは異なる作用機序を持つ治療薬が望まれている。

(2)近年、伴侶動物の高齢化に伴い慢性心不全によるPHの罹患動物が増加しており、PHに対する治療法の確立は獣医臨床領域において極めて重要な課題となっている。PHの本質的な原因は肺血管リモデリングであり、このリモデリングは肺細動脈血管上に存在する受容体(R)に血小板由来成長因子(PDGF)、線維芽細胞増殖因子(FGF)、血管内皮増殖因子(VEGF)、幹細胞因子(SCF)などが作用し、受容体活性化とシグナリング異常により、血管内皮細胞と平滑筋細胞の増殖、炎症性細胞の血管周囲への輸送により起こる。チロシンキナーゼ(TK)阻害薬のイマチニブは主にPDGFおよびC-kitを阻害することによりラットPHの改善に有効であるとの報告がなされ、イマチニブのような分子標的薬は犬のPHの根本的な治療薬となり得る可能性がある。一方では、スニチニブのようにVEGFR抑制作用の強い多分子標的キナーゼ阻害薬は血管リモデリング抑制を低下する可能性も指摘されている。このように、各種循環器疾患や肺疾患が原因となるPHに対する分子標的薬の治療薬としての有効性は未だ確立されていない現況にある。本研究で注目している血管リモデリング抑制機構に基づく分子標的薬による治療法を確立すれば、致死的な病態である肺高血圧症の根本的な治療として極めて有用と考えられる。

2. 研究の目的

(1)本研究では小動物の慢性心不全による肺高血圧症に対する血管リモデリング抑制機構に基づく分子標的薬の有用性を明らかにし、その治療法を確立することを目的とする。

(2)この目的に対して、最初にPHラットモデルを用いて、イマチニブを含む数種類の分子標的薬の肺血管リモデリング抑制効果および抑制機構を明らかにすると共に、肺血管および心筋リモデリング抑制とその関連因子、心不全マーカーおよび各種循環パラメータの動態に基づいた肺高血圧症治療に有効な分子標的薬のスクリーニングを実施する。

(3)次いで、犬慢性心不全による肺高血圧症に対する選択された分子標的薬の有効性と安全性を検証し、治療法を開発する。

3. 研究の方法

(1)PHラットモデルの作出と各種分子標的薬投与試験：PHラットモデルはモノクロタリン(MCT)皮下投与により作出した。MCT投与後2週目以降に対照群にはプラセボ、分子標的薬投与群には、PDGF、VEGFおよびFGF受容体(R)阻害活性に違いを有するイマチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、マシチニブおよびトセラニブを選択し、それぞれ低用量・中用量・高用量を設定し、2週間経口投与した。また、生理食塩液のみ投与の非投薬対照群(非MCT、非治療薬投与)を設けた。生存率比較のための長期投与も行った。各治療薬のいずれかの用量の投与終了後にイソフルラン麻酔下で右心室圧と心拍数を測定し、採血を実施した。その後、肺と心臓を採材し、病理組織検査およびPHに関連する因子の遺伝子解析および蛋白発現量の解析を実施した。尚、本報告では各TK阻害薬の抗がん剤としての用量を高用量・中用量、抗がん剤としての用量の1/3以下の用量を低用量と定義している。

(2)病理組織学的検査と心不全マーカーの解析：肺の病理組織では肺動脈の血管分類(%)を行い、特に肺細動脈(直径20-50 μ m)については筋性動脈と非筋性動脈の数を計測し、それぞれの割合を評価した。また、血管壁/外径比および血管内腔断面積(μ m²)を計測した。PHに伴う右心室肥大の評価は右室壁/(左室壁+中隔壁)重量比により行った。これらの指標を用いて肺血管リモデリングと心筋リモデリングの組織学的評価を行い、血液の心不全マーカーとしてはELISA法により血清中の脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)濃度を調べた。

(3)右室内圧および心拍数の測定：イソフルラン麻酔下で静脈カテーテルを右心室内に挿入し、Power Lab血圧解析システムを用いて右心内圧と心拍数を測定した。

(4)チロシンキナーゼ関連因子と受容体の遺伝子と蛋白発現解析：摘出した肺および心臓から

遺伝子解析と蛋白発現量の解析を実施した。遺伝子解析では各組織からRNA抽出を行い、cDNAに逆転写した後、RT-PCR法により、肺組織ではFGFR-1、 β -PDGFR、VEGFR-2、VEGF-A遺伝子mRNAの発現量、右室の心筋組織ではVEGFR-2 および脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)mRNAの発現量を解析した。また、ウエスタンブロットング法を用いて、肺組織におけるPDGF受容体蛋白の発現を調べた。

(5)分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)シグナル伝達経路のRaf-1 および ERK1/2 遺伝子と蛋白発現解析：肺組織におけるRaf-1 および ERK1/2 mRNA 発現量を RT-PCR 法により、それぞれの蛋白発現量の解析をウエスタンブロットング法により実施した。

(6)肺組織のネスチン遺伝子発現解析：新生血管の増加に関連する因子として、肺組織のネスチン mRNA 発現量を RT-PCR 法により調べた。

(7)犬の慢性心不全による PH に対する分子標的薬による治療効果の検討：犬の慢性心不全による PH 症例を対象として、低用量イマチニブ(3 mg/kg)単独および低用量イマチニブ(3 mg/kg)とシルデナフィル(0.5 mg/kg)併用経口投与を1日1回、3~6か月間実施した。PH治療の有効性は、臨床症状、心拍数、血圧、レントゲン検査、一般血液検査、血液生化学検査および心エコー検査による各種循環パラメータ解析により評価した。血液生化学検査には NT-proBNP と心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)を含めた。

4. 研究成果

(1)MCT 誘発性 PH ラットにおける分子標的薬のイマチニブ (5、15 および 50 mg/kg) とスニチニブ (0.3、1、3 および 10 mg/kg) 経口投与の影響を比較したところ、イマチニブ 15 および 50 mg/kg 投与は肺血管リモデリングを抑制し、イマチニブがスニチニブより右室肥大と脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)遺伝子発現の抑制および筋性肺細動脈(FMPA)の減少が有意に強いことを明らかにした。肺組織 PDGFR- β 、FGFR-1、VEGFR-2 遺伝子発現および VEGF-A 蛋白発現の低下はスニチニブがイマチニブに比べ顕著であった。しかし、イマチニブは Raf-1 遺伝子発現とリン酸化 ERK-1/2 蛋白発現を減少したのに対し、スニチニブではそれらの有意な減少を示さなかった。Nestin 遺伝子発現はスニチニブでのみ増加を示した。スニチニブはイマチニブに比べ右室肥大と肺血管リモデリングの抑制が弱く、その原因としてスニチニブの強い VEGF 経路阻害による新生血管増生の関与が示唆された。また、PH 治療に対する低用量イマチニブの有用性を示唆した。本研究成果の概要図を図1に示した。

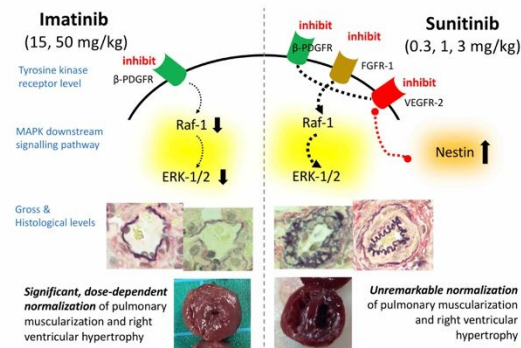


図1 PHラットモデルにおけるチロシンキナーゼ阻害薬イマチニブとスニチニブの効果

(2)MCT 誘発性 PH ラットにおける分子標的薬のトセラニブ(1、3 および 10 mg/kg) とソラフェニブ(10、30 および 100 mg/kg) 経口投与の影響を比較した。ソラフェニブは全群で右室肥大指数と BNP 遺伝子発現を減少し、非筋性肺細動脈(NMPA)を増加した。一方、トセラニブは10 mg/kg 投与でのみ NMPA を増加した。ソラフェニブとトセラニブ 10 mg/kg はいずれも右室肥大を抑制したが、収縮期右心室圧(RVSP)の低下はソラフェニブが顕著であった。肺組織 VEGF-A、VEGFR-2 蛋白発現、C-X-C ケモカイン受容体4(CXCR4)遺伝子、Raf-1 遺伝子発現およびリン酸化 ERK-1/2 蛋白発現は、ソラフェニブがトセラニブより強い抑制を示した。ソラフェニブではオートファジーマーカーの p-62 遺伝子および LC3-II 蛋白発現の増加傾向を認めた。このように、ソラフェニブはトセラニブより右室肥大と肺血管リモデリングの強い抑制効果を示し、低用量ソラフェニブは PH 治療に有効である一方、トセラニブは PH 改善効果が低いことを示唆した。ソラフェニブの PH 改善効果には MAPK 経路阻害に伴う CXCR4 阻害とオートファジー促進が関与することを示唆した。本研究成果の概要図を図2に示した。

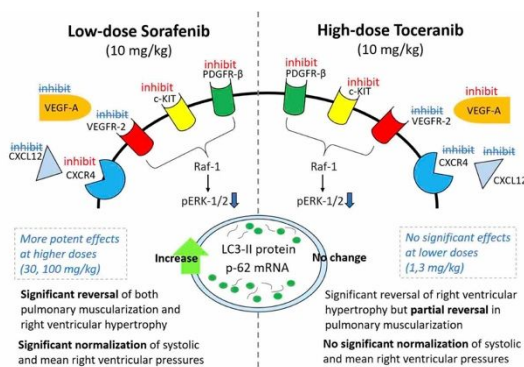


図2 PHラットモデルにおけるチロシンキナーゼ阻害薬ソラフェニブとトセラニブの効果

(3)MCT 誘発性 PH ラットにおける分子標的薬のマシチニブ(5、15 および 50 mg/kg)とホスホジエステラーゼ 5(PDE5)阻害薬のタダラフィル(5 および 10 mg/kg)経口投与の影響を比較した。マシチニブ 15 および 50 mg/kg は RVSP、右室肥大指数および FMPA を減少、NMPA を増加した。一方、タダラフィルは RVSP を低下し、FMPA の内腔断面積を増加したが、NMPA を増加しなかった。マシチニブは肺組織 PDGFR- α 、C-KIT、CXCR4、CXCL12、Raf-1 遺伝子発現およびリン酸化 ERK-1/2 蛋白発現を抑制した。タダラフィルは PDGFR- β と C-KIT 遺伝子発現を抑制したが、CXCR4、CXCL12、Raf-1 遺伝子発現およびリン酸化 ERK-1/2 蛋白発現を抑制しなかった。マシチニブとタダラフィルはともに肺組織 PDE5 遺伝子発現を抑制し、環状グアノシンーリン酸濃度はマシチニブ 50 mg/kg とタダラフィル 10 mg/kg で同程度を示したことから、マシチニブは一酸化窒素(NO)経路にも影響することを示唆した。長期投与の比較では、マシチニブ 15 mg/kg はタダラフィル 10 mg/kg より RVSP の強い低下を示した。以上より、マシチニブは MAPK 経路関連因子、CXCL12/CXCR4 発現の阻害による肺血管リモデリングの抑制と PDE5 抑制による血管平滑筋の弛緩の両方により右心負荷を軽減する一方、タダラフィルは主に NO 経路の PDE5 阻害による血管弛緩作用により右心負荷を軽減することを示唆した。また、マシチニブの低用量投与は PH 治療に有効であり、タダラフィルに劣らない効果が期待できることを示唆した。本研究成果の概要図を図 3 に示した。

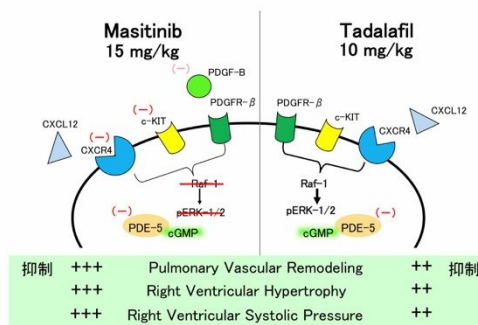


図3 PHラットモデルにおけるチロシンキナーゼ阻害薬マシチニブと PDE5阻害薬タダラフィルの効果

(4)MCT 誘発性 PH ラットにおけるイマチニブ(15 mg/kg)とシルデナフィル(25 mg/kg)併用経口投与の効果、右心室肥大、右心室圧、肺血管リモデリングおよび心筋 BNP、肺組織中の受容体型チロシンキナーゼ関連因子、PDE5 遺伝子発現の面から評価した。イマチニブ投与

はプラセボに比べ右心肥大と肺血管リモデリングを抑制し、収縮期右心室圧、心拍数および BNP mRNA 発現量を減少した。シルデナフィル投与はプラセボに比べ肺血管リモデリングを有意に抑制しなかったが、右心室肥大を抑制し、収縮期右心室圧および心拍数を減少した。イマチニブとシルデナフィル併用投与はそれぞれ単独投与よりも右心肥大と肺血管リモデリングの抑制、収縮期右心室圧と心拍数の低下、BNP mRNA 発現量の減少の効果が顕著であった。肺血管リモデリング関連因子の PDGFR- α 、C-KIT、CXCL12、CXCR4、K-Ras、Raf-1、RhoA mRNA 発現量および NO 経路関連因子の PDE5 mRNA 発現量はプラセボで増加し、イマチニブまたはシルデナフィル投与ではプラセボに比べそれらの減少傾向を示した。一方、イマチニブとシルデナフィル併用投与ではプラセボに比べ全ての因子の有意な減少が認められ、各単独投与よりも効果が顕著であった。以上より、イマチニブとシルデナフィル併用投与は PH 改善の増強効果を示すことを明らかにした。これは、両薬の併用投与による肺血管リモデリングに係わる MAPK 経路を主とするシグナル伝達抑制効果と血管拡張効果の増強に起因するものと考えられた。低用量マシチニブ(15 mg/kg)とタダラフィル(10 mg/kg)の併用投与についても上記と同様の傾向を示したが、肺血管リモデリング抑制と PH 抑制は低用量イマチニブとシルデナフィルの組合せ投与の方がより顕著であった。

(5)犬における僧帽弁閉鎖不全症に続発した PH の 6 症例に対して、これまでの PH 治療の投薬を変更しないで、6 か月間の低用量イマチニブ(3 mg/kg)を 1 日 1 回経口投与で追加処方し、PH 改善効果を一般臨床検査、パルスドブラ・組織ドブラを用いた心臓超音波検査および血中心不全マーカーの測定により評価した。全例で 1 投薬後 2 週～1 か月に臨床徴候、三尖弁最高逆流速および推定収縮期肺動脈圧の改善を示した。血圧と心拍数は 6 か月間、全例で安定していた。右心房/大動脈径比は全例で、左心房/大動脈径比は 4 例で改善がみられた。左室 Tei index は全例で、右室 Tei index は 3 例で低下し、左右心機能の改善が示唆された。ANP と NT-proBNP は 3 例で低下した。6 か月間の低用量イマチニブ投与中、明らかな副作用は認められなかった。このように、イヌ PH に対する低用量イマチニブ投与は PH と左心拡張機能を改善し、6 か月間は良好に維持されることを示唆した。

(6) 標準治療中に PH を呈した犬 6 例(僧帽弁閉鎖不全症 4 例、肺動脈弁狭窄症 1 例、Eisenmenger 化した心室中隔欠損症 1 例)に対して、低用量イマチニブとシルデナフィル併用による治療効果を調べた。初めにイマチニブ 3 mg/kg、sid の経口投与を開始し(第 0 病日)、その後各症例で症状の悪化を認めた時点でシルデナフィル 0.5 mg/kg、bid の併用経口投与を行ったところ、各症例はイマチニブ投与後 1 か月までに運動不耐性、失神、発咳、腹水等の症状の改善、血清 NT-proBNP 低下、推定収縮期肺動脈圧(sPA)の低下と心拍出量の増加を含む循環パラ

メータの改善を認め、良好に維持された。しかし、全例で第 53-420 病日に再び sPA 上昇 (101 ± 12 mmHg) と症状の悪化を認めた。これは時間経過に伴う心不全の悪化や Ima 効果の耐性等の要因が考えられた。SiI 併用後は再び sPA 低下 (56 ± 27 mmHg) を伴う症状の改善がみられ、良好に維持された。その後、MI の 2 例は病態の悪化により第 353 と 417 病日に死亡、1 例は脳腫瘍の併発により第 148 病日に死亡した。他の 3 例は第 598、1489、1819 病日の時点で生存し、病態が維持されている。以上のように、Ima と SiI の併用は PH の軽減に効果的と考えられ、生存期間の延長が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Arita S, Arita N, Hikasa Y	4. 巻 2020
2. 論文標題 Effects of eplerenone on blood pressure and echocardiographic and serum biochemical variables in five healthy dogs: a pilot study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Veterinary Medicine International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2020/5193856.	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 Leong ZP, Hikasa Y	4. 巻 122-123
2. 論文標題 Effects of masitinib compared with tadalafil for the treatment of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Vascular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 106599
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.vph.2019.106599.	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 Leong ZP, Okida A, Higuchi M, Yamano Y, Hikasa Y	4. 巻 100
2. 論文標題 Reversal effects of low-dose imatinib compared with sunitinib on monocrotaline-induced pulmonary and right ventricular remodeling in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Vascular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 41-50
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.vph.2017.10.006.Epub 2017 Oct 31.	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 Leong ZP, Arita S, Hikasa Y	4. 巻 48
2. 論文標題 Long-term effect of low-dose imatinib therapy for pulmonary hypertension due to chronic degenerative mitral valve disease in six dogs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thai Journal of Veterinary Medicine	6. 最初と最後の頁 499-505
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Leong ZP, Hikasa Y	4. 巻 110
2. 論文標題 Effects of toceranib compared with sorafenib on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension and cardiopulmonary remodeling in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Vascular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 31-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vph.2018.07.002.Epub 2018 Jul 31.	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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 山本楓、谷川龍翔、Leong Zi Ping、日笠喜朗
2. 発表標題 肺動脈性肺高血圧モデルラットの心臓と肺血管リモデリングおよびその関連因子に及ぼすイマチニブとシルデナフィル併用投与の有効性
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐橋 悠、日笠喜朗
2. 発表標題 犬の肺高血圧症における低用量イマチニブとシルデナフィル併用投与の有効性
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Leong ZP, Hikasa Y
2. 発表標題 Reversal effect of toceranib versus sorafenib on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats
3. 学会等名 2018 ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) Forum (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Leong Zi Ping、矢嶋朋也、實松 洙、原田和記、日笠喜朗
2. 発表標題 肺高血圧症モデルラットにおける肺血管リモデリング関連因子と右心室圧に及ぼすトセラニブおよびソラフェニブの影響
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢嶋朋也、Leong Zi Ping、原田和記、日笠喜朗
2. 発表標題 肺高血圧症モデルラットにおける心臓と肺血管リモデリングおよび右心室圧に及ぼすマスチニブとタダラフィルの影響
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐橋悠、佐橋三和子、日笠喜朗
2. 発表標題 低用量のイマチニブとシルディナフィル併用投与が有効であった肺高血圧症の犬2例
3. 学会等名 第39回動物臨床医学会年次大会
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
研究 分担者	山野 好章 (Yamano Yoshiaki) (00182593)	鳥取大学・農学部・教授 (15101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	レオン ジピン (Leong Zi Ping)		
研究協力者	有田 申二 (Arita Shinji)		
研究協力者	佐橋 悠 (Sahashi Yu)		
研究協力者	樋口 雅司 (Higuchi Masashi)		
研究協力者	沖田 歩 (Okida Ayumi)		
研究協力者	實松 冴 (Sanematsu Sae)		
研究協力者	矢嶋 朋也 (Yajima Tomoya)		
研究協力者	山本 楓 (Yamamoto Kaede)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	谷川 龍翔 (Tanikawa Ryuto)		

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