

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06765

研究課題名(和文) リキッドバイオプシーによる膵癌化学療法の治療最適化システム

研究課題名(英文) Liquid biopsy for management of pancreatic cancer chemotherapy

研究代表者

伊藤 由佳子 (Ito, Yukako)

京都薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：30278444

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)：膵癌は、近年FOLFIRINOX療法とGEM+nabPTX療法の開発によりOSが約10か月程度に改善された。しかしながら未だ死亡率は高く、化学療法レジメンの改善が求められている。一方、リキッドバイオプシーによって血液中循環腫瘍細胞(CTC: circulating tumor cell)が癌の予後予測バイオマーカーとして期待されているが、膵癌化学療法への活用法は未確立である。本課題ではヒト膵癌由来SUIT-2細胞を移植した膵癌モデルマウスに対する治療を行い、CTCと血中抗がん剤体内動態および抗腫瘍効果に関するPK/PDモデルにもとづいた膵癌化学療法の治療最適化システム構築を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

予後不良の癌として膵癌は、この10年で平均生存期間が延長されたものの未だ死亡率の高い癌であり、化学療法の効果的活用と新規化学療法の確立が未達成である。一方で癌の診断技術の進歩によって血中循環腫瘍細胞(CTC)の存在が明らかとなり、血液循環を通じて転移巣へと進展することが認められてきた。すなわち、採血という非侵襲的生検によるCTC検出を用いた転移抑制のためのバイオマーカーとしての役割に注目が集まっている。本課題ではCTCという新規バイオマーカーを薬物動態学的解析に導入することで膵癌化学療法の予後改善のための方法論提案を目的として、新規手法の試みによる社会貢献を目指している。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic cancer is the fourth leading cause of death in the USA, Europe, and Asia. Circulating tumour cells (CTCs) are a new type of potential biomarkers capable of resolving diagnostic and therapeutic problems associated with pancreatic cancer. They offer a minimally invasive and easily repetitive method for the detection of tumour cells at an early stage and to monitor changes in tumour cell number and genetic alterations before and after therapy. Therefore, CTCs have multimodal potential as early diagnostic and prognostic markers as well as predictive markers for therapy response in various epithelial malignancies. In this study, an integrated PK/PD model for pancreatic cancer chemotherapy was investigated by using a novel parameter of CTC as a prognostic and metastatic marker based on the marker-free and cytology-based CTC detection method using a glass slide under a light microscope after treatment with FOLFIRINOX to subcutaneous GFP-SUIT2 pancreatic cancer xenograft models.

研究分野：医療薬学

キーワード：膵癌 リキッドバイオプシー PK/PD 血中循環腫瘍細胞 CTC

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

膵癌化学療法は、近年 FOLFIRINOX 療法と GEM+nabPTX 療法の開発によって 5 年生存率がこの 10 年で約 2 倍に伸び、約 10 か月程度に改善された。しかしながら未だ死亡率の上位に位置して予後改善が急務である。改善策としては化学療法レジメンの完遂が必須であり末梢神経障害発現によるレジメンの中断を防御する対策が課題とされている。また、癌診断技術の進歩に伴い、リキッドバイオプシーによって検出される、血液中循環腫瘍細胞 (CTC: circulating tumor cell) 1)、血液中セルフリーDNA 2)、血液中 mi RNA 3) といった癌の予後に関連するマーカー探索が日進月歩で行われている。すなわち、リキッドバイオプシーによる癌化学療法の予後予測バイオマーカーの検出に関心が高まっている。しかしながら、新たな治療指針の提案に至る成果には到達していないのが現状であり、リキッドバイオプシーに基づく治療法の開発が必要とされている。また、CTC の検出にはヒト末梢血を 10mL 程度必要とされてきたが、中西らが開発した新規微量採血による迅速型単離デバイス (PLoS One, 9, e8821, 2014) では、マウス 1 個体から経時的に CTC を検出し得ることが確認されている。そこで、本課題ではヒト膵癌由来 SUIT-2 細胞をマウスに移植した膵癌モデルマウスに対する治療実験を膵癌化学療法に従って行い、本デバイスを用いて CTC を経時的に検出し、治療後のリキッドバイオプシーから CTC と血中抗癌剤濃度を同時に同一サンプルから入手することで、CTC と血中抗癌剤体内動態との関連性について明らかとし、CTC を導入した薬物動態学的/薬力学的モデルの構築にもとづいて、CTC をキーとする治療指針の提案と化学療法レジメン完遂率向上へとつながるトランスレーショナルリサーチとして予後改善に寄与することを目指して本課題を実施した。薬力学的パラメータ (PD) として血中抗癌剤濃度データ (PK) と共に PK/PD 理論へとリンクさせることで、膵癌化学療法の治療最適化システムとしての予後改善効果が期待される。

### 2. 研究の目的

切除不能膵癌に対する予後改善を目的として、リキッドバイオプシーで検出される CTC と血中抗癌剤濃度について PK/PD 解析の手法を用いて、CTC レベルに応じた科学的根拠に基づく用量設定を提案し、膵癌化学療法における治療最適化システムの有用性を明らかとするため、本課題では以下の項目に従って研究をおこなった。

1) ヒト膵癌由来 SUIT-2 細胞移植膵癌モデルマウス作製と CTC 検出法の確立

2) ヒト膵癌由来 SUIT-2 細胞移植膵癌モデルマウスに対する治療実験実施と治療効果モニタリングによる PD モデル確立

3) ヒト膵癌由来 SUIT-2 細胞膵癌モデルマウスに対する膵癌化学療法施行時のリキッドバイオプシー施行による CTC 検出と血中抗癌剤濃度に関する PK モデルから、PK/PD 理論に基づいた血中抗癌剤濃度と CTC の定量的関係性の確立 (PK/PD モデル)

### 3. 研究の方法

1) ヒト膵癌由来 SUIT-2 細胞移植膵癌モデルマウス作製と CTC 検出法の確立

ヒト膵癌由来 SUIT-2 細胞に GFP タンパクを導入した GFP-SUIT-2 細胞をヌードマウスに移植した膵癌モデルマウスを検討した。移植モデルの検討として、外科的処置による膵臓への直接移植、腹腔内 (i.p.) または皮下 (s.c.)

8 週齢の雌性 KSN/slcnu/nu マウスに対して、GFP-SUIT-2 細胞 cell line ( $5 \times 10^5/0.1$  mL) を 3 種の方法で移植した。すなわち (1) 同所移植 (surgical), (2) 腹腔内 (ip), (3) 皮下移植 (sc) の 3 か所における腫瘍細胞の増大を観察した。移植後 5 から 7 週においてリキッドバイオプシーにて血液を採取して、CTC を検出して、3 種のモデル間で比較した。また、肺と肝臓を摘出して Haematoxylin-eosin (HE) staining 染色から転移の有無を確認した。さらに検出した細胞について KRAS 変異の有無を検出するためデジタル PCR を用いて確認した。

2) ヒト膵癌由来 SUIT-2 細胞移植膵癌モデルマウスに対する治療実験実施と治療効果モニタリングによる PD モデル確立

治療実験には FOLFIRINOX レジメンに準拠して、5-FU (25 mg/kg), L-OHP (2.5 mg/kg), CPT-11 (25 mg/kg), l-LV (50 mg/kg) を尾静脈から投与した。投与後、経時的に血液を採取して血中抗癌剤濃度を LC/MS/MS にて測定した。採血時間として、投与後 5, 10, 30, 60 min にて行った。また治療効果としては腫瘍径を週 2 回計測しておこなった。

3) ヒト膵癌由来 GFP-SUIT-2 細胞膵癌モデルマウスに対する膵癌化学療法施行時のリキッドバイオプシー施行による CTC 検出と血中抗癌剤濃度に関する PK モデルから、PK/PD 理論に基づいた血中抗癌剤濃度と CTC の定量的関係性の確立 (PK/PD モデル)

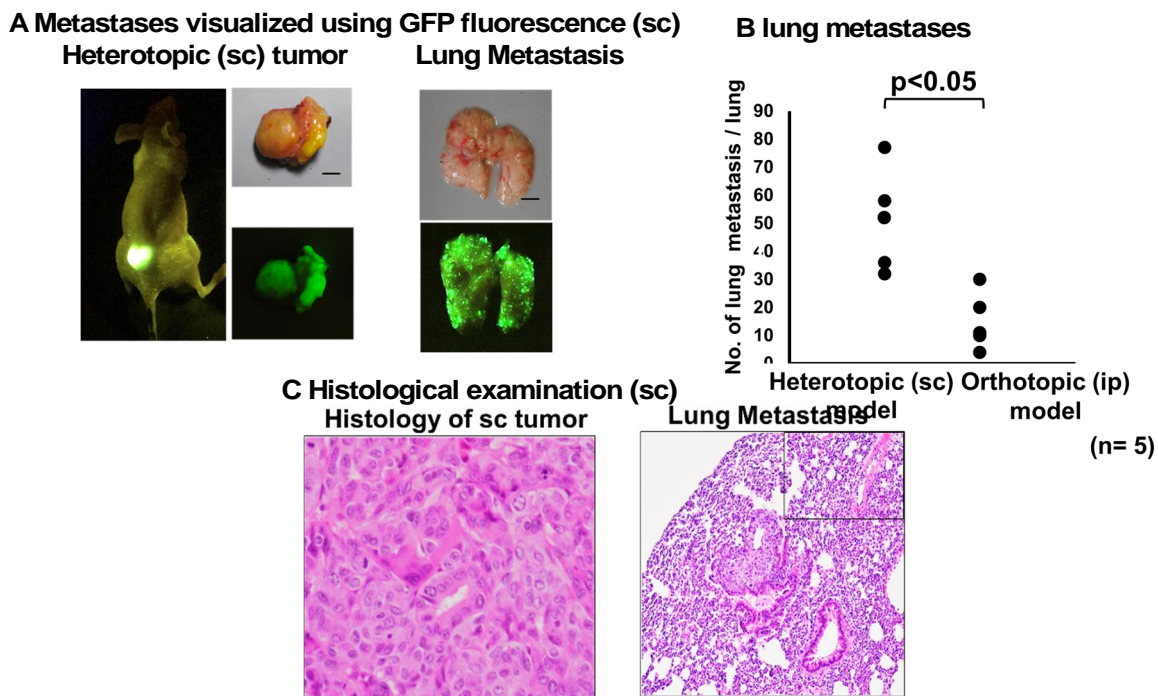
上記の治療効果の結果と血中抗癌剤濃度に関するデータをソフトウェア Phoenix™ NLME ver.8.3 (Certara, USA) を用いて PK/PD 解析をおこなった。

### 4. 研究成果

1) ヒト膵癌由来 GFP-SUIT-2 細胞移植膵癌モデルマウス作製と CTC 検出法の確立

CTC 検出のための膵癌モデルマウスを検討すべく、3 種の移植マウス、(1) 同所移植 (surgical), (2) 腹腔内 (ip), (3) 皮下移植 (sc) を作製して、in vivo での蛍光観察から移植部位と腫瘍径の増

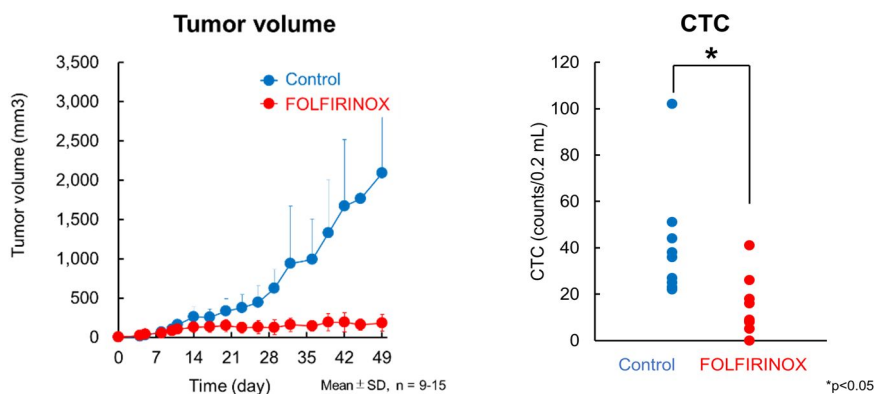
大を確認した。まず、同所移植モデルと腹腔内移植モデルでは、両モデルにおいて蛍光観察では同等の主要の増大をみとめたが、転移巣については、(2) 腹腔内 (ip)移植モデルにおいて肺転移が強く認められた。しかしながら、腫瘍の増大をモニタリングすることはどちらも開腹する必要があり、CTC と治療効果の同時観察モデルとしては適切とは言えないことが示唆された。次に (3) 皮下移植 (sc)モデルについて検討したところ、腫瘍径のモニタリングは開腹せずに観察することができ、転移巣も確認することができ、CTC 数を比較したところ、(2) 腹腔内 (ip)移植モデルに対して、有意に高値を認めた。従って、CTC 検出のための膀胱癌モデルとして(3) 皮下移植 (sc)モデルの有用性を示唆する結果が得られた。(Figure 1)さらに、検出された CTC について KRAS 変異を調べたところ、12 位での変異が検出されたことから、原発巣由来の SUIT-2 細胞であることを核にした。



**Figure1. Characteristics of the heterotopic transplantation CTC mouse model**

2) ヒト膀胱癌由来 GFP-SUIT-2 細胞移植膀胱癌モデルマウスに対する治療実験実施と治療効果モニタリングによる PD モデル確立

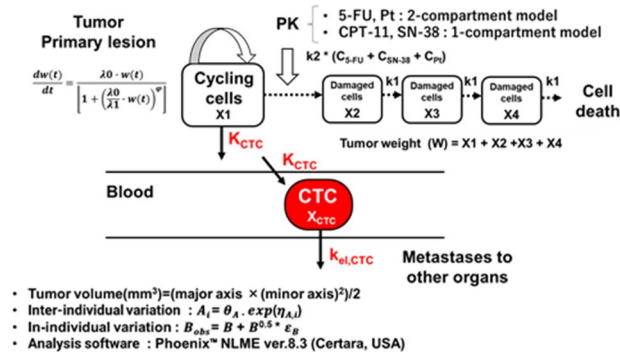
FORFIRINOX 治療群と無処置群との比較から、腫瘍体積については治療群の腫瘍径の有意な低下を認めた。また、CTC 数を比較したところ、無処置群よりも治療群において、CTC 数は低値を示した。これらの数値データを用いて PD モデル構築を行った。



**Fig.2 : Tumor volume and CTCs after administration of FORFIRINOX**

3) ヒト膀胱癌由来 GFP-SUIT-2 細胞膀胱癌モデルマウスに対する膀胱癌化学療法施行時のリキッドバイオプシー施行による CTC 検出と血中抗癌剤濃度に関する PK モデルから、PK/PD 理論に基づいた血中抗癌剤濃度と CTC の定量的関係性の確立 (PK/PD モデル)

CTC を導入した、新規の抗癌剤に関する PK/PD モデルを構築し、抗腫瘍効果の予測性について検討したところ、血中濃度と CTC から腫瘍体積の予測の可能性を示唆する結果が得られた。すなわち、CTC が原発巣から血液中へと浸潤して循環血液中から転移巣へと進展する過程を組み込んだ新規の PK/PD モデルとしての有用性が認められた。



今後は本モデルの精度改善を求めべく、パラメータの種類と定義について検討を進める予定である。また、モデル構築の後には、ヒト検体での測定をおこなって、本モデルの妥当性をさらに追及し、CTCを有効活用するためのPK/PDモデルとしての確立を目指して、TDM業務の一環としての薬剤師の介入による膵癌化学療法の治療マネジメントの確立を目指したい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9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 0件）

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>1)Yukako Ito, Shinji Kobuchi, Waki Takesada, Chiharu Takahashi.   | 4. 巻<br>39              |
| 2. 論文標題<br>Assessment of oxaliplatin-induced chronic neuropathy and anticancer efficacy through pharmacokinetic and toxicodynamic evaluation of a rat model of colorectal cancer.           | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Anticancer Res.   | 6. 最初と最後の頁<br>4207-4213 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.21873/anticancerres.13581.  | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Sakai Shuhei, Kobuchi Shinji, Ito Yukako, Sakaeda Toshiyuki   | 4. 巻<br>85              |
| 2. 論文標題<br>Assessment of pharmacokinetic variations of capecitabine after multiple administration in rats: a physiologically based pharmacokinetic model                                    | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Chemotherapy and Pharmacology  | 6. 最初と最後の頁<br>869 ~ 880 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/s00280-020-04057-5   | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Kobuchi Shinji, Katsuyama Yosuke, Ito Yukako  | 4. 巻<br>50              |
| 2. 論文標題<br>Mechanism-based pharmacokinetic?pharmacodynamic (PK?PD) modeling and simulation of oxaliplatin for hematological toxicity in rats  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Xenobiotica   | 6. 最初と最後の頁<br>146 ~ 153 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1080/00498254.2019.1601790  | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Kobuchi Shinji, Akutagawa Mako, Ito Yukako, Sakaeda Toshiyuki   | 4. 巻<br>40              |
| 2. 論文標題<br>Association between the pharmacokinetics of capecitabine and the plasma dihydrouracil to uracil ratio in rat: A surrogate biomarker for dihydropyrimidine dehydrogenase activity | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Biopharmaceutics & Drug Disposition   | 6. 最初と最後の頁<br>44 ~ 48   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1002/bdd.2168   | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ito Yukako, Kobuchi Shinji, Shimizu Risa, Katsuyama Yosuke   | 4. 巻<br>81              |
| 2. 論文標題<br>Pharmacokinetic and toxicodynamic evaluation of oxaliplatin-induced neuropathy and hematological toxicity in rats | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Chemotherapy and Pharmacology   | 6. 最初と最後の頁<br>155 ~ 161 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00280-017-3485-4  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kobuchi Shinji, Yazaki Yukiko, Ito Yukako, Sakaeda Toshiyuki                              | 4. 巻<br>112             |
| 2. 論文標題<br>Circadian variations in the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites in rats | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Pharmaceutical Sciences   | 6. 最初と最後の頁<br>152 ~ 158 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ejps.2017.11.021  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kobuchi Shinji, Ito Yukako, Takamatsu Daiki, Sakaeda Toshiyuki  | 4. 巻<br>123             |
| 2. 論文標題<br>Circadian variations in the pharmacokinetics of the oral anticancer agent tegafur-uracil (UFT) and its metabolites in rats | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Pharmaceutical Sciences   | 6. 最初と最後の頁<br>452 ~ 458 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ejps.2018.08.004  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kobuchi Shinji, Akutagawa Mako, Ito Yukako, Sakaeda Toshiyuki   | 4. 巻<br>40            |
| 2. 論文標題<br>Association between the pharmacokinetics of capecitabine and the plasma dihydrouracil to uracil ratio in rat: A surrogate biomarker for dihydropyrimidine dehydrogenase activity | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Biopharmaceutics & Drug Disposition   | 6. 最初と最後の頁<br>44 ~ 48 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/bdd.2168  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Kobuchi Shinji, Katsuyama Yosuke, Ito Yukako   | 4. 巻<br>in press       |
| 2. 論文標題<br>Mechanism-based pharmacokinetic?pharmacodynamic (PK/PD) modeling and simulation of oxaliplatin for hematological toxicity in rats | 5. 発行年<br>2019年        |
| 3. 雑誌名<br>Xenobiotica  | 6. 最初と最後の頁<br>in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/00498254.2019.1601790  | 査読の有無<br>無             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>堀口繁, 伊藤由佳子, 岡田裕之,                 |
| 2. 発表標題<br>膵癌におけるmFOLFIRINOX 治療効果予測因子についての検討 |
| 3. 学会等名<br>第105回日本消化器病学会総会                   |
| 4. 発表年<br>2019年~2020年                        |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shuheii Sakai, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda  |
| 2. 発表標題<br>Effects of metabolic enzymes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of capecitabine in colorectal cancer rats |
| 3. 学会等名<br>第78回日本癌学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2019年~2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Takumi Tanaka, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda   |
| 2. 発表標題<br>Pharmacokinetic study of SOX (S-1 + Oxaliplatin) regimen to colorectal cancer rats with renal disorder |
| 3. 学会等名<br>第78回日本癌学会学術総会  |
| 4. 発表年<br>2019年~2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>武井慎也, 中村俊, 河淵真治, 伊藤由佳子, 栄田敏之                      |
| 2. 発表標題<br>膵がんモデルラットにおけるFOLFIRINOX療法時の骨髄抑制に関する薬物動態学的・毒性薬理的評価 |
| 3. 学会等名<br>第69回日本薬学会関西支部総会・大会                                |
| 4. 発表年<br>2019年～2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>堀口繁, 伊藤由佳子, 岡田裕之                          |
| 2. 発表標題<br>FU代謝に着目した膵癌におけるmFOLFIRINOX治療効果予測因子についての検討 |
| 3. 学会等名<br>JDDW 2019 Kobe                            |
| 4. 発表年<br>2019年～2020年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>疇地優香, 河淵真治, 伊藤由佳子, 栄田敏之                   |
| 2. 発表標題<br>腎機能障害を有する大腸がんモデルラットにおけるオキサリプラチンの母集団薬物動態解析 |
| 3. 学会等名<br>第40回日本臨床薬理学会学術総会                          |
| 4. 発表年<br>2019年～2020年                                |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Shuheii Sakai, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda,  |
| 2. 発表標題<br>Physiologically based pharmacokinetic modeling of capecitabine using in vitro enzyme activity after multiple administrations in colorectal cancer rats |
| 3. 学会等名<br>日本薬物動態学会第34回年会   |
| 4. 発表年<br>2019年～2020年   |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shiho Araki, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda                                      |
| 2. 発表標題<br>Risk comparison of fluorouracil-based regimens in myelosuppression and pharmacokinetic profiles |
| 3. 学会等名<br>日本薬物動態学会第34回年会  |
| 4. 発表年<br>2019年～2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shinya Takei, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda                                     |
| 2. 発表標題<br>PK-TD modeling for hematologic toxicity in FOLFIRINOX treatment to pancreatic cancer model rats |
| 3. 学会等名<br>日本薬物動態学会第34回年会  |
| 4. 発表年<br>2019年～2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shun Nakamura, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda  |
| 2. 発表標題<br>Effect of biomarker on pharmacokinetic parameters in FOLFIRINOX treatment to pancreatic cancer model rats |
| 3. 学会等名<br>日本薬物動態学会第34回年会  |
| 4. 発表年<br>2019年～2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>森わかな、伊藤由佳子、河淵真治、栄田敏之                    |
| 2. 発表標題<br>FOLFIRINOX療法における抗癌剤の体内動態とバイオマーカーに関する検討. |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第138年会（金沢）,                        |
| 4. 発表年<br>2018年～2019年                              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>3) 柄田佐和子、伊藤由佳子、河淵真治、堀口繁、加藤博也、白羽英則、柴田敏之 |
| 2. 発表標題<br>肺癌化学療法における治療選択バイオマーカーに関する検討            |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第138年会（金沢）,                       |
| 4. 発表年<br>2018年～2019年                             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>11) Yuki Shimizu, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda   |
| 2. 発表標題<br>Association between plasma concentration and myelosuppression of S-1 in Colorectal cancer model rats with SOX regimen |
| 3. 学会等名<br>第77回日本癌学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2018年～2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>14) Mayu Furuue, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda:        |
| 2. 発表標題<br>Pharmacokinetic evaluation of TS-1 in renal dysfunction model rats     |
| 3. 学会等名<br>2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX (Kanazawa, Japan) |
| 4. 発表年<br>2018年～2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>13) Masashi Mori, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda                                   |
| 2. 発表標題<br>Pharmacokinetics and pharmacodynamics of S-1 plus oxaliplatin treatment in colorectal cancer rats |
| 3. 学会等名<br>2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX (  |
| 4. 発表年<br>2018年～2019年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|