

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09221

研究課題名(和文) 子宮内膜症に起因した卵巣性不妊に対する治療予防標的の探索

研究課題名(英文) Research for therapeutic and preventive targets for ovarian infertility caused by endometriosis

研究代表者

甲賀 かをり (Koga, Kaori)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10396723

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)：子宮内膜症 モデルマウスを用いた研究では子宮内膜症の誘導により卵巣の原子卵胞数が減ることを明らかにした。これは必ずしも卵巣に病変がなくても、腹腔内病変でも起きることを示し、またこの現象にはPI3K-AKT-FOXO3パスウェイが関連するというのを、免疫組織学的染色を用いて示した。さらにこのパスウェイを抑制することによって原子卵胞の減少をキャンセルさせることにも成功した。ヒト検体を用いた研究でも、PI3K-AKT-FOXO3パスウェイについて、免疫組織学的染色方法を用いて、子宮内膜症患者の卵巣で活性化が起きていることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮内膜症で卵巣機能が低下する機序として、原始卵胞の異常活性化による可能性が明らかとなった。また、原始卵胞の異常活性化の1つにPI3K/AKT経路が関与しており、PI3K/AKT阻害薬によるその卵巣機能低下が阻止される可能性が示唆された。つまり、PI3K/AKT阻害薬が子宮内膜症における卵巣機能低下への新たな治療戦略となると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In a study using a mouse model of endometriosis, we found that induction of endometriosis reduces the number of atomic follicles in the ovary. Using a mouse model of endometriosis, we showed that induction of endometriosis reduces the number of atomic follicles in the ovary, even in the absence of ovarian lesions or intra-abdominal lesions, and that this phenomenon is associated with the PI3K-AKT-FOXO3 pathway, as demonstrated by immunohistological staining. Furthermore, by suppressing this pathway, they were able to cancel the decrease in the number of atomic follicles.

In a study using human specimens, the PI3K-AKT-FOXO3 pathway was shown to be activated in the ovaries of endometriosis patients using immunohistological staining methods.

研究分野：産婦人科学

キーワード：子宮内膜症 卵巣機能 不妊症

## 1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症は子宮内膜に類似した組織が子宮外に発育する疾患と定義される。罹患率は生殖年齢女性の約 10%である。最近増加傾向にあり、かつ発症年齢が低年齢化している。本症の最大の問題点は不妊症の原因となる点である。子宮内膜症患者の約半数に不妊症が合併し、逆に不妊症女性の約 30%に子宮内膜症が合併していると報告されている。

子宮内膜症が不妊症の原因となる機序には卵管機能不全と卵巣機能不全がある。卵管機能不全については、昨今の生殖補助医療（体外受精胚移植）の技術向上によりほぼ 100%克服可能となった。いっぽう卵巣機能不全については機序が不明であり、治療法も確立されていない。子宮内膜症そのものを治療するというアプローチは、現行の治療薬が全て排卵を停止させるため挙児希望患者には適応がなく、手術もかえって卵巣機能を悪くするリスクがあり施行しにくい。生殖補助医療を行っても、子宮内膜症患者は排卵誘発に抵抗性を示し、良好胚が得られないことが多く、成績は極めて悪い。

卵巣機能不全は、一般的に、炎症・酸化ストレス・加齢・遺伝子変異など様々な要因が、原始卵胞から発育卵胞までの各ステージの卵胞の卵子ならびに顆粒膜細胞・莢膜細胞に障害を与えることで発症し得る。しかしその機序は特定できないことも多い。子宮内膜症に起因した卵巣機能不全については、Kitajima らが 2014 年に観察研究を行い、原始卵胞数が減っていることを報告している。しかしその機序についての報告は皆無である。

本研究ではこれまで国内外でもほとんど報告のない「子宮内膜症が卵巣機能に負の影響を与える機序」を明らかにするために立案した。

## 2. 研究の目的

本研究は、「子宮内膜症が卵巣性不妊をおこす機序」を明らかにし、子宮内膜症に起因した卵巣機能不全の治療や予防のターゲットを見出すことを目的としている。

本研究は子宮内膜症そのものではなく、子宮内膜症が卵巣機能に与える負の影響に着目し、治療の標的と考えた点が独創的である。この標的が明らかになれば新たな新規薬剤等の開発につなげることでき、患者数の非常に多い子宮内膜症に起因した卵巣性不妊に対する新規治療戦略につなげることが期待され、その意義は多大である。

また、卵胞発育とは、原始卵胞から一次・二次・胞状・発育卵胞さらに黄体化と、毎月ダイナミックな変化を繰り返す成人臓器では特異的な現象であるが、卵胞発育に関する多くの研究が超音波などで観察が容易な胞状卵胞から発育卵胞、黄体化という最後の過程だけに着目していることが多いのに対して、本研究はその全ての過程に着目している点が特徴的である。これにより卵胞発育の初期の時点からの変化が捉えられ、この時点で、子宮内膜症が卵巣機能に負の影響を与える因子が明らかになれば、それに対する早期の介入を行うことができる。すなわち、本研究は、子宮内膜症を合併し既に卵巣性不妊となった患者の治療だけでなく、子宮内膜症に罹患した若い患者の、潜在的卵巣機能不全、すなわち将来の卵巣性不妊症を予防する戦略にも応用する期待ができる。この研究で得られる知見は、不妊治療並びに思春期以降の女性ヘルスケアの領域に多大な恩恵をもたらし、ひいては出生率向上、

女性の自律性の担保や活躍の支援といった社会的にも大きなインパクトを与えることが期待される。

### 3. 研究の方法

1) はじめに卵巣の組織学的検討により、本症が卵巣に与える影響を推定する。コントロール群との比較による有意な所見より、特定の細胞・特定のステージの卵胞、特定のタンパクならびに細胞内シグナルがターゲットとなるかについて検討し候補因子を決定する。子宮内膜症群・コントロール群それぞれ 30 例を対象とする。手術の際に摘出した卵巣組織を HE 染色を行い原始卵胞・初期卵胞・二次卵胞・胞状卵胞・発育卵胞・黄体の数をカウントし、卵胞リクルート・卵胞発育・卵胞閉鎖の速度・割合を算出する。各種細胞内シグナル伝達系のリン酸化を検出する免疫染色を行い、卵巣皮質・間質並びに各ステージ卵胞中の卵・顆粒膜細胞・莢膜細胞における細胞内シグナル伝達経路の評価を行う。

2) 次の上記で絞られた候補標的因子に関して、子宮内膜症モデルマウスを用いて、子宮内膜症発症がその因子を変化させるかの検証を行う。

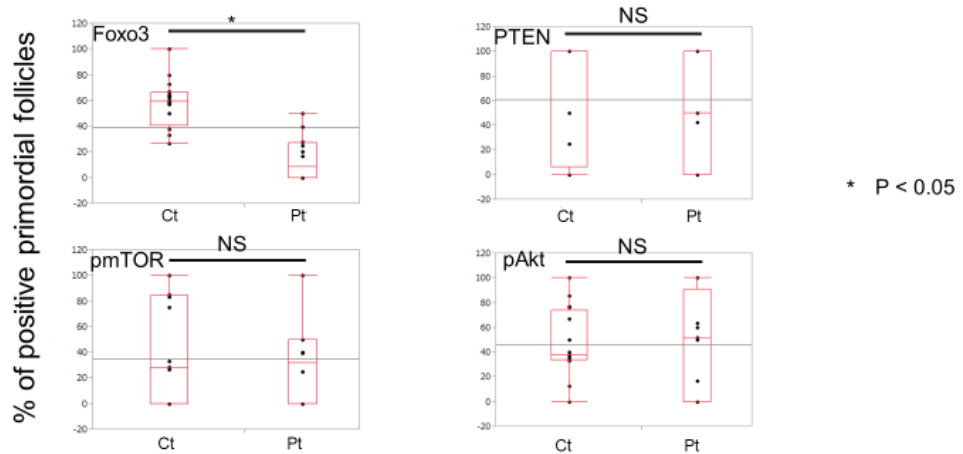
申請らの研究室で確立した子宮内膜症モデルマウスを用いる。本症の進行期や罹患期間を変動させ、上記で絞られた候補標的因子について、モデルマウスの卵巣の組織学的検討を行い、実際に子宮内膜症の発症進展に伴ってその因子が変化し、卵巣機能に影響を与えているかどうかの検証を行う。

3) 阻害剤等の薬剤投与によって子宮内膜症に起因した卵巣不妊が改善するかどうかの検証をおこなう。

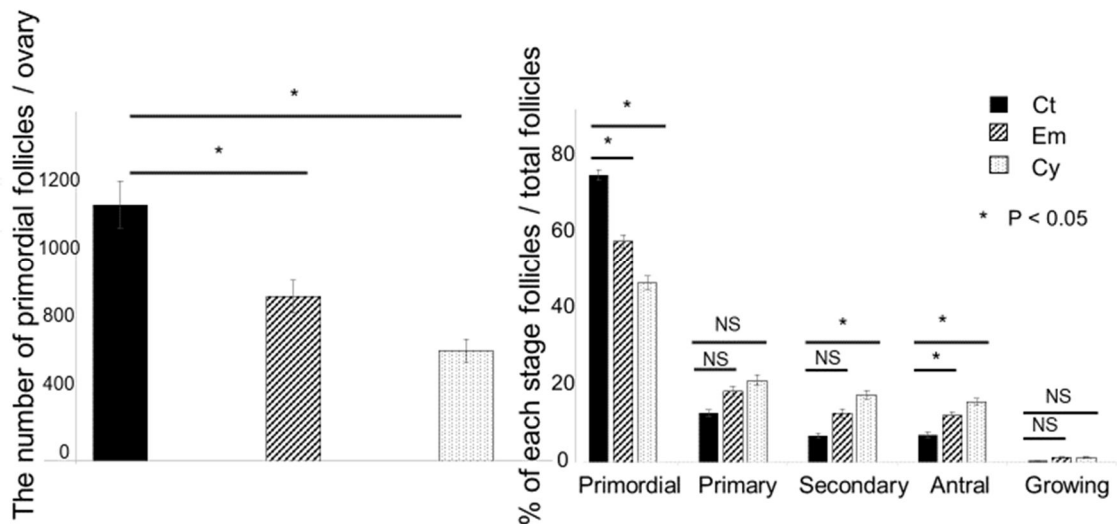
さらにこの候補標的因子を制御する抗体・分子標的薬などの各種薬剤をマウスに投与し、卵巣機能不全の救済が可能かどうかを明らかにする。

### 4. 研究成果

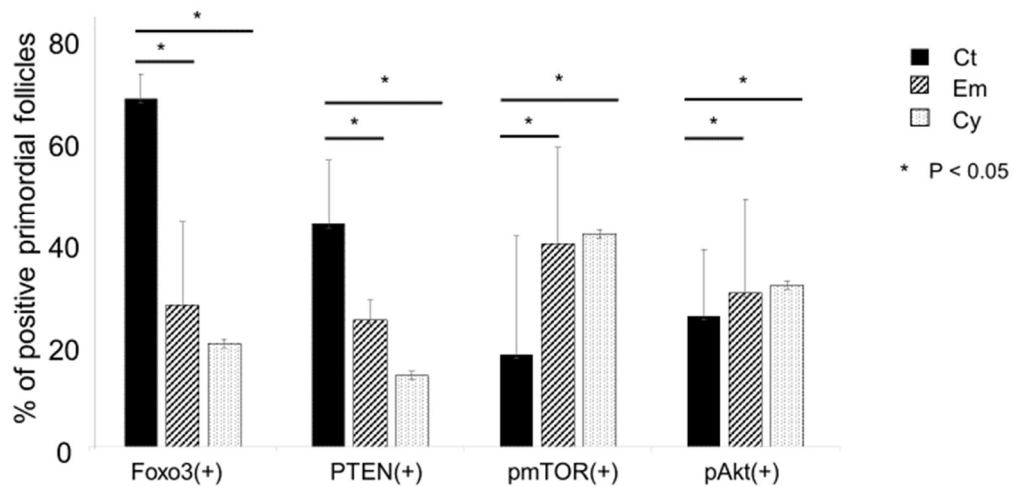
1) PI3-AKT-Foxo3 系に着目した。Foxo3 陽性の原始卵胞の割合は、子宮内膜症罹患群で  $14.9 \pm 5.1\%$  であり、非罹患群の  $57.9 \pm 4.7\%$  に比して有意に少なかった。また、PTEN、pmTOR、pAkt 陽性の原始卵胞の割合は、 $53.5 \pm 13.1$ ,  $29.5 \pm 9.0$ ,  $45.2 \pm 11.9\%$  であり、非罹患群の  $67.7 \pm 11.3$ ,  $39.5 \pm 10.7$ ,  $45.2 \pm 11.9\%$  と比較して少ない傾向にあったものの有意差は認めなかった。



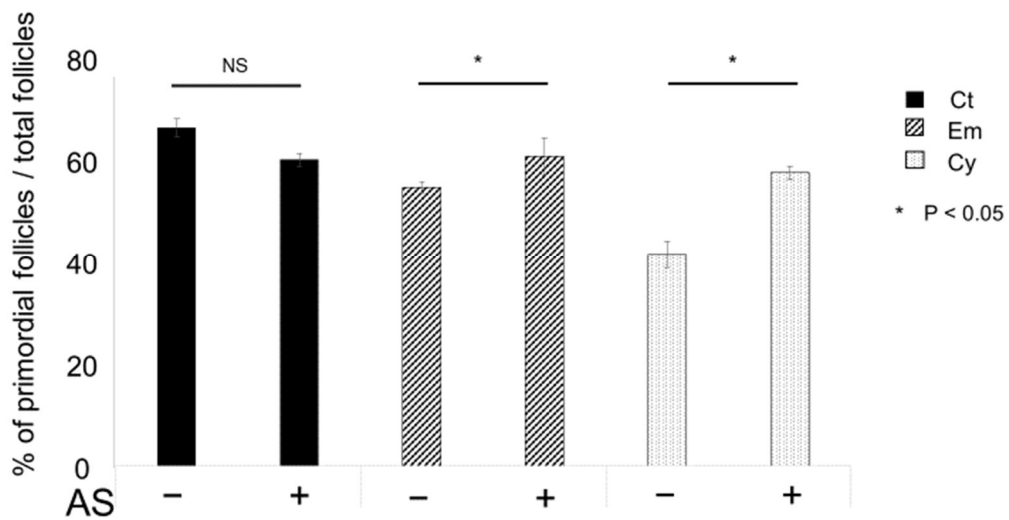
2) マウスで摘出した卵巣の原始卵胞数は、コントロール (Ct) 群が  $1103 \pm 100.4$  個であったのに対して、陽性対照であるサイクロフォスファミド (Cy) 群では、 $472.5 \pm 48.9$  個と著明に減少していた。一方、子宮内膜症 (Em) 群では、 $704 \pm 70.1$  個と Ct 群に比して有意に減少していたが、Cy 群に比べるとその減少率は低かった。また、Em 群および Cy 群における原始卵胞の割合は、それぞれ  $56.5 \pm 1.6\%$ 、 $45.6 \pm 1.8\%$  と Ct 群の  $73.3 \pm 1.4\%$  に比して有意に減少していた。さらに、初期卵胞、二次卵胞、胞状卵胞、成長卵胞の割合は、Em 群 ( $17.9 \pm 1.3$ ,  $12.4 \pm 1.6$ ,  $11.9 \pm 0.8$ ,  $1.2 \pm 0.2$ )、Cy 群 ( $20.8 \pm 1.4$ ,  $17.1 \pm 1.2$ ,  $15.3 \pm 0.9$ ,  $1.2 \pm 0.2$ ) であり、Ct 群 ( $12.5 \pm 0.8$ ,  $6.7 \pm 0.6$ ,  $6.9 \pm 0.6$ ,  $0.4 \pm 0.1$ ) に比較して増えている傾向にあった。



免疫組織学的検討の結果についてであるが、Em 群での、Foxo3 および PTEN 陽性原始卵胞の割合は、 $33.3 \pm 19.5$  および  $29.7 \pm 4.8\%$  であり、Cy 群の  $24.2 \pm 0.1$ ,  $16.7 \pm 0.1\%$ 、Ct 群の  $82.0 \pm 5.7$ ,  $52.4 \pm 15.1$  に比較して有意に高かった。一方で、pmTOR および pAkt 陽性割合は、 $47.6 \pm 22.9$ ,  $36.1 \pm 22.2\%$  であり、Cy 群の  $50.0 \pm 0.1$ ,  $37.9 \pm 0.1\%$ 、Ct 群の  $21.7 \pm 27.8$ ,  $30.8 \pm 15.6\%$  と比べて有意に減少していた。



3) PI3K/AKT 阻害薬である AS101 を投与することにより、Ct 群では AS101 の投与前後で原始卵胞数の割合は  $66.8 \pm 1.2\%$  から  $60.4 \pm 3.6\%$  と変化しないのに対して、Em 群では、 $54.9 \pm 1.7\%$  から  $61.1 \pm 1.2\%$ 、Cy 群では、 $41.7 \pm 2.6\%$  から  $57.8 \pm 1.4\%$  と AS101 投与後で原始卵胞の割合が有意に増加していた。さらに、AS101 投与前後での、Foxo3 陽性原始卵胞の割合を検討したところ、Ct 群では差がなかったのに対して、Em 群では投与前後で  $35.5 \pm 16.6\%$  から  $57.6 \pm 8.8\%$  へ有意に増えていた



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16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 Makabe Tomoko, Koga Kaori, Nagabukuro Hiroshi, Asada Mari, Satake Erina, Taguchi Ayumi, Takeuchi Arisa, Miyashita Mariko, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 27
2. 論文標題 Use of selective PGE2 receptor antagonists on human endometriotic stromal cells and peritoneal macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Human Reproduction	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) 10.1093/molehr/gaaa077	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 Hirata Tetsuya, Koga Kaori, Taniguchi Fuminori, Takazawa Naoko, Honda Ritsuo, Tanaka Toshiaki, Kurihara Masatoshi, Nakajima Jun, Yoshimura Kotaro, Kitade Mari, Narahara Hisashi, Kitawaki Jo, Harada Tasuku, Katabuchi Hidetaka, Horie Shigeo, Osuga Yutaka	4. 巻 47
2. 論文標題 National survey of bladder endometriosis cases in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1451 ~ 1461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14656	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 Yoshino Osamu, Ono Yosuke, Honda Masako, Hattori Kyoko, Sato Erina, Hiraoka Takehiro, Ito Masami, Kobayashi Mutsumi, Arai Kenta, Katayama Hidekazu, Tsuchida Hiroyoshi, Yamada-Nomoto Kaori, Iwahata Shunsuke, Fukushi Yoshiyuki, Wada Shinichiro, Iwase Haruko, Koga Kaori, Osuga Yutaka, Iwaoka Michio, Unno Nobuya	4. 巻 8
2. 論文標題 Relaxin-2 May Suppress Endometriosis by Reducing Fibrosis, Scar Formation, and Inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 467 ~ 467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines8110467	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 Takamura Masashi, Koga Kaori, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 46
2. 論文標題 A case of hemorrhagic shock occurred during dienogest therapy for uterine adenomyosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 2696 ~ 2700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14519	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 Hirata Tetsuya, Koga Kaori, Kai Kentaro, Katabuchi Hidetaka, Kitade Mari, Kitawaki Jo, Kurihara Masatoshi, Takazawa Naoko, Tanaka Toshiaki, Taniguchi Fuminori, Nakajima Jun, Narahara Hisashi, Harada Tasuku, Horie Shigeo, Honda Ritsuo, Muroko Koji, Yoshimura Kotaro, Osuga Yutaka	4. 巻 46
2. 論文標題 Clinical practice guidelines for the treatment of extragenital endometriosis in Japan, 2018	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 2474 ~ 2487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14522	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 Hirata Tetsuya, Koga Kaori, Osuga Yutaka	4. 巻 19
2. 論文標題 Extra pelvic endometriosis: A review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 323 ~ 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12340	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 Sun Hui, Fukuda Shinya, Hirata Tetsuya, Arakawa Tomoko, Ma Suke, Neriishi Kazuaki, Wang Yu, Takeuchi Arisa, Saeki Ai, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Matsumoto Takashi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Kurihara Masatoshi, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 27
2. 論文標題 IFITM1 is a Novel, Highly Sensitive Marker for Endometriotic Stromal Cells in Ovarian and Extragenital Endometriosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reproductive Sciences	6. 最初と最後の頁 1595 ~ 1601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s43032-020-00189-4	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 Arakawa Tomoko, Fukuda Shinya, Hirata Tetsuya, Neriishi Kazuaki, Wang Yu, Takeuchi Arisa, Saeki Ai, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Matsumoto Takashi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Kurihara Masatoshi, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 27
2. 論文標題 PAX8: A Highly Sensitive Marker for the Glands in Extragenital Endometriosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reproductive Sciences	6. 最初と最後の頁 1580 ~ 1586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s43032-020-00186-7	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 Takeuchi Arisa, Koga Kaori, Tokita Yohei, Matsumoto Takashi, Satake Erina, Taguchi Ayumi, Makabe Tomoko, Miyashita Mariko, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 139
2. 論文標題 The effects of tokishakuyakusan, a traditional Japanese medicine (kampo), ferulic acid and paeoniflorin, on human endometriotic stromal cells and peritoneal macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 103104 ~ 103104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2020.103104	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 Takeuchi Arisa, Koga Kaori, Tokita Yohei, Matsumoto Takashi, Satake Erina, Taguchi Ayumi, Makabe Tomoko, Miyashita Mariko, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 139
2. 論文標題 The effects of tokishakuyakusan, a traditional Japanese medicine (kampo), ferulic acid and paeoniflorin, on human endometriotic stromal cells and peritoneal macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 103104 ~ 103104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2020.103104	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 Takeuchi Arisa, Koga Kaori, Satake Erina, Makabe Tomoko, Taguchi Ayumi, Miyashita Mariko, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Yoshino Osamu, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 104
2. 論文標題 Endometriosis Triggers Excessive Activation of Primordial Follicles via PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 Pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 5547 ~ 5554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2019-00281	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 Miyashita Mariko, Koga Kaori, Takeuchi Arisa, Makabe Tomoko, Taguchi Ayumi, Urata Yoko, Izumi Gentaro, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Wada-Hiraike Osamu, Yoshino Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 in press
2. 論文標題 Expression of Nerve Injury-Induced Protein1 (Ninj1) in Endometriosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reproductive Sciences	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1933719118806395	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 Zondervan Krina T., Becker Christian M., Koga Kaori, Missmer Stacey A., Taylor Robert N., Vigan? Paola	4. 巻 4
2. 論文標題 Endometriosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Reviews Disease Primers	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41572-018-0008-5	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 Hirata Tetsuya, Koga Kaori, Johnson Todd A., Morino Ryoko, Nakazono Kazuyuki, Kamitsuji Shigeo, Akita Masanori, Kawajiri Maiko, Kami Azusa, Hoshi Yuria, Tada Asami, Ishikawa Kenichi, Hine Maaya, Kobayashi Miki, Kurume Nami, Fujii Tomoyuki, Kamatani Naoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 8
2. 論文標題 Japanese GWAS identifies variants for bust-size, dysmenorrhea, and menstrual fever that are eQTLs for relevant protein-coding or long non-coding RNAs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25065-9	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 Izumi Gentaro, Koga Kaori, Takamura Masashi, Makabe Tomoko, Satake Erina, Takeuchi Arisa, Taguchi Ayumi, Urata Yoko, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 44
2. 論文標題 Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 191 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13559	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 Takahashi Nozomi, Koga Kaori, Arakawa Ichiro, Harada Miyuki, Oda Katsutoshi, Kawana Kei, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 34
2. 論文標題 Development of endometrioma after cervical conization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gynecological Endocrinology	6. 最初と最後の頁 341 ~ 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09513590.2017.1393660	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2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 甲賀かをり
2. 発表標題 卵巣良性腫瘍の診断と治療(機能性腫大/類腫瘍病変 を含む)
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 甲賀かをり
2. 発表標題 腹腔鏡下子宮内膜症病巣除去術
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020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
---------	---------