

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15963

研究課題名(和文) 癌幹細胞化によるEGFR-TKI耐性獲得の機序とその克服

研究課題名(英文) Overcoming EGFR-TKI resistance induced by the acquisition of cancer stem cell phenotype

研究代表者

金村 晋吾 (Kanemura, Shingo)

兵庫医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：20815245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：上皮成長因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR)変異陽性肺腺癌症例において、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(Tyrosine Kinase Inhibitor: TKI)は高い奏効率を示すが、耐性化が必発である。

今回我々は、EGFR変異陽性肺癌細胞がEGFR-TKIに暴露された際、癌幹細胞マーカーの一つであるintegrin₃(ITGB3)の発現が誘導され、それによるYESの活性化が、YAP/TAZの核移行を促している事を見出した。以上から、ITGB3-YAP/TAZ経路はEGFR-TKI耐性克服の新たな治療標的になり得ると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

EGFR-TKIがEGFR遺伝子変異陽性肺癌症例に対し極めて有効で、生存期間の改善に貢献している事は数々のevidenceから明らかであるが、耐性化が必発である。耐性機序の解明についての研究も盛んに行われ、T790Mといたgate keeper遺伝子変異による機序、Metの増幅などによる代替シグナルの活性化、小細胞肺癌化など複数の機序が明らかとなっているが、依然として20%以上の耐性機序は未解明のままである。今回の実験で、YAP/TAZがEGFR-TKIの耐性機序に関わっている事が示された事は、EGFR-TKI耐性機序の克服のための新たな知見として重要であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) bring about high response rate and survival benefit to patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. However, they eventually develop acquired resistance and tumor regrows.

In the present study, we found that stimulation by EGFR-TKIs enhanced the expression of integrin₃ (ITGB3) in EGFR mutation-positive lung cancer cells, which promoted nuclear translocation of YAP/TAZ through activation of YES. YAP/TAZ work as transcriptional co-activators and induce expression of target genes associated with cell cycle progression and anti-apoptosis. Therefore, we considered that lung cancer cells acquire resistance to EGFR-TKI through ITGB3-mediated YAP/TAZ activation. Collectively, ITGB3-YAP/TAZ signal is regarded as a novel therapeutic candidate to overcome EGFR-TKI resistance in patients with EGFR mutation-positive lung cancer.

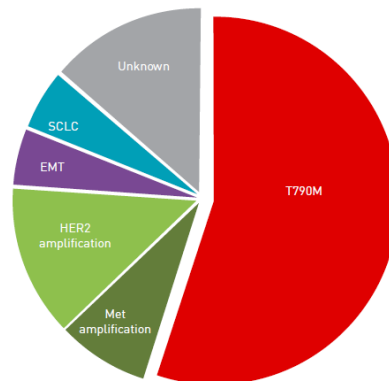
研究分野：胸部悪性腫瘍

キーワード：EGFR遺伝子変異陽性肺癌 EGFRチロシンキナーゼ阻害薬 3インテグリン YAP/TAZ 癌幹細胞化

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺癌の内科的治療は分子標的治療薬の登場により、その治療成績は近年格段に向上した。特に Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) に対して EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) が奏効し、予後を改善させることは数多くの臨床試験と、実地臨床の経験からも明らかである。EGFR-TKI については耐性機序の研究も盛んに行われ、これまでに EGFR 遺伝子における 2 次的 T790M 変異、MET あるいは HER2 の増幅、SCLC 転化などが報告されている (Cortot et al. Eur Respir Rev. 2014; 23: 356-66.)。耐性機序の 60% 程度を占める T790M gatekeeper 遺伝子変異による獲得耐性に対しては、第 3 世代 EGFR-TKI である osimertinib が高い有効性を示し (Mok TS et al. N Engl J Med. 2017; 376: 629-40)、耐性克服の突破口となった。一方で、EGFR-TKI 耐性機序の約 20% は依然として不明のまま (付録図 1) で、かつ osimertinib 奏効例においても更なる耐性化はほぼ必発である。このような症例に対しては、耐性機序の不明のまま殺細胞性の抗癌剤による治療が行われるが、最終的には治療選択肢がなくなり、癌の制御は困難となる。したがって、生存期間のさらなる向上には未知の耐性機序の解明とその克服が不可欠である。



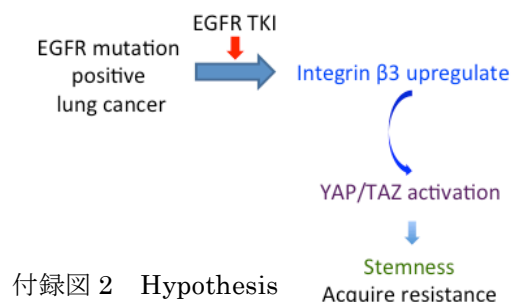
付録図 1 EGFR-TKI 耐性機序

2. 研究の目的

原因不明の EGFR-TKI 耐性の機序の一つとして、癌細胞の幹細胞 (Cancer Stem Cell: CSC) 化が推測されている (Shien K et al. Cancer Res. 2013; 73: 3051-61)。本研究の目的は、EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC における、新たな EGFR-TKI 耐性機序としての CSC 化機序の解明とその克服を目指し、基礎実験を行い、将来的に臨床応用可能な治療標的分子を特定する事である。

今回、EGFR-TKI 耐性 NSCLC の CSCs に対する具体的な標的分子として、転写活性化補助因子である YAP/TAZ に注目して解析する。YAP/TAZ は複数の癌種において CSC 特性に関与していると報告されている (Zanconato F et al. Cancer Cell. 2016; 29: 783-803.) が、同時に、EGFR の下流シグナルとしても働くことが報告されている。即ち、EGFR シグナルは、LATS1/2 を阻害することで、YAP/TAZ の Ser 残基の脱リン酸化を起こし、YAP/TAZ の核移行を促進する (Hansen CG et al. Trends Cell Biol. 2015; 25: 499-513.)。従って、EGFR-TKI による恒常的な EGFR シグナルの阻害は、YAP/TAZ の核移行を抑制する方向に働くと考えられるが、CSC 化による EGFR-TKI 耐性獲得の際には、何らかの経路で YAP/TAZ の核移行が促進し、Survivin といったアポトーシスを抑制する遺伝子の転写が亢進すると考えられる。

近年、EGFR-TKI 耐性を惹起する癌細胞の CSC 化に関して、integrin $\beta 3$ が重要な役割を果たしていると報告された (Seguin L et al. Nat Cell Biol. 2014; 16: 457-68)。我々は、integrin $\beta 3$ が YAP/TAZ の核移行を促す bypass 経路において重要であると考えている (付録図 2)。Integrin $\beta 3$ と YAP/TAZ の関係についてはこれまで報告されていない。細胞膜蛋白である integrin $\beta 3$ から核移行しうる YAP/TAZ に至るまでのシグナル経路を解明することで、CSCs を狙った分子標的治療薬の開発に繋がる分子を特定したいと考えている。



付録図 2 Hypothesis

3. 研究の方法

➤ 材料

(1) 細胞

EGFR-TKI 感受性肺癌細胞と EGFR-TKI に耐性を獲得した肺癌細胞については、ATCC より購入した HCC827 細胞を vehicle で刺激した細胞を HCC827P 細胞と名付け、erlotinib に長期暴露し耐性を獲得した細胞を HCC827ER 細胞と名付けた。HCC827P 細胞に control vector、wild type の integrin $\beta 3$ 、C 末端の 3 つのアミノ酸残基を欠損した integrin $\beta 3$ を lenti virus を用いて強制発現させた細胞を HCC827P/CT、HCC827P/wt $\beta 3$ 、HCC827/ $\Delta 3$ C $\beta 3$ 細胞とそれぞれ命名し、実験に使用した。

(2) 試薬および抗体

抗 integrin $\beta 3$ 抗体は Abcam 社より、抗 phospho YAP (Ser127) 抗体、抗 TAZ 抗体、抗 phospho LATS1 (Thr1079) 抗体、抗 LATS1 抗体、および抗 SRC 抗体は Cell Signaling Technology (CST) 社より、抗 YES 抗体は BD Biosciences 社より、抗 YAP/TAZ 抗体は Santa Cruz 社よりそれぞれ購入した。Protein G magnetic beads は CST 社より、核蛋白抽出キット (NE-PER Nuclear and Cytoplasmic Extraction Reagents) は Thermo Fisher 社より、

Erlotinib は Sellekchem 社より購入した。

➤ 方法

(1) トランスフェクション

SRC、YES、SYK、LATS1 および LATS2 に対する各 siRNA は、invitrogen 社の RNAiMAX を用いて、トランスフェクションし、48 時間後に回収した細胞を実験に使用した。TEAD1/3/4、YAP および TAZ に対する shRNA は Lentivirus を用いて infection した。

(2) 免疫沈降および Western Blotting (WB)

Whole Cell Lysate (WCL) sample には細胞を氷冷した PBS で 2 度洗浄した後、RIPA buffer を用いて、細胞を溶解し、溶解産物を 30 分氷上で incubate した後、13000 回転で 15 分遠心し、その上清を回収した。

共免疫沈降実験には総蛋白量 1000 μ g を含む細胞溶解産物に抗 YES 抗体 (CST) を加え、4°C で一晩 incubate した後、Protein G magnetic beads で沈降した。沈降産物に Laemmli sample buffer を加え、蛋白を溶出。8%の SDS-PAGE gel に泳動し、WB のため PVDF 膜に転写した。

(3) 細胞増殖試験、薬剤感受性試験および軟寒天コロニー形成測定試験

細胞増殖試験においては、96 穴プレートの各 well に 1000 個ずつ細胞を播種し、96 時間培養後、Alamar Blue にて生細胞を発色させ、その蛍光強度を測定した。薬剤感受性試験においては、96 穴プレートの各 well に 2000 個ずつ細胞を播種し、vehicle および段階希釈した erlotinib を添加し、72 時間後に Alamar Blue を用いて生存率を測定した。軟寒天コロニー形成測定試験では、48 穴プレートの各 well に 4000 個ずつの細胞を 0.5% agar を含む半固形培地で 14 日間培養し、コロニー数を計測した。

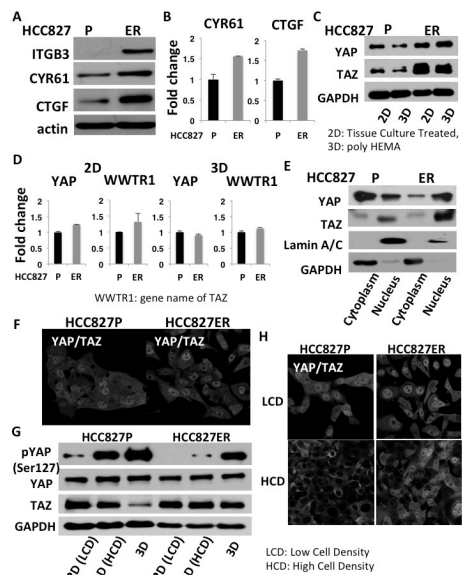
4. 研究成果

➤ 結果

1. EGFR-TKI 耐性肺癌細胞においては、YAP/TAZ の活性化が見られる。

これまでの報告で、EGFR-TKI に耐性を獲得した肺癌細胞において integrin β 3 の発現上昇が認められる事が明らかとなっている (Seguin L et al. Nat Cell Biol. 2014; 16: 457-68)。そして、YAP/TAZ の target gene である CYR61 および CTGF は integrin β 3 の ligand として知られており (Chen N et al. J Biol Chem. 2004; 279: 4166-76, Gao R et al. J Biol Chem. 2004; 279: 8848-55)、まずその発現量を WB と real time PCR 法で確認した所、EGFR-TKI 耐性肺癌細胞である HCC827ER 細胞で CYR61 および CTGF の発現増強が認められた (図 1A および B)。次に、YAP および TAZ の発現量を確認した所、WB では HCC827ER 細胞において YAP/TAZ (特に TAZ) の発現量の増強が認められたものの (図 1C)、qPCR では親株の HCC827P 細胞と HCC827ER 細胞の間でほぼ変化は認められなかった (図 1D)。この結果から、HCC827ER 細胞においては YAP/TAZ の蛋白量は翻訳後調節を受けていると推測された。そこで、HCC827P および ER 細胞のそれぞれより細胞質蛋白と核蛋白を別々に単離抽出し、WB 法にて YAP/TAZ の核内蛋白量を確認した所、HCC827ER 細胞においては HCC827P 細胞に比べ、核に存在する YAP/TAZ の蛋白量が多い事が分かり (図 1E)、免疫蛍光染色においても HCC827ER 細胞において YAP/TAZ はより多く核内に分布している事が確認できた (図 1F)。さらに YAP/TAZ は細胞同士の接触によって、Ser127 がリン酸化され、核内移行が妨げられるが (Moroishi T et al. Nat Rev Cancer. 2015; 15: 73-9)、HCC827ER 細胞では、高密度に培養した条件下でも HCC827P 細胞に比べ、YAP のリン酸化は低レベルに抑えられ (図 1G)、YAP/TAZ は核内にとどまったままであった (図 1H)。これらの結果から、EGFR-TKI 耐性を獲得した肺癌細胞では、YAP/TAZ の核内移行が見られ、活性化している事が示唆された。

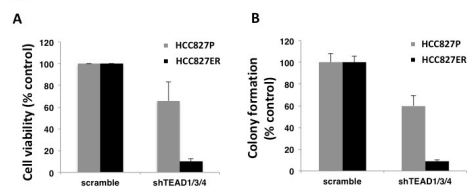
図1



2. EGFR-TKI 耐性 HCC827R18 細胞の増殖能は YAP/TAZ に依存している。

EGFR-TKI に耐性を獲得した HCC827ER 細胞においては、erlotinib だけでなく、T790M 変異陽性肺癌細胞に有効な AZD9291 にも耐性であった (data not shown)。そこで、HCC827ER 細胞で活性化している YAP/TAZ の制御が EGFR-TKI 耐性の克服に有効であるかを確認するため、まず YAP/TAZ が結合して活性化する転写因子 TEAD1/3/4 を shRNA を用いて knock down (KD) し、細胞増殖

図2



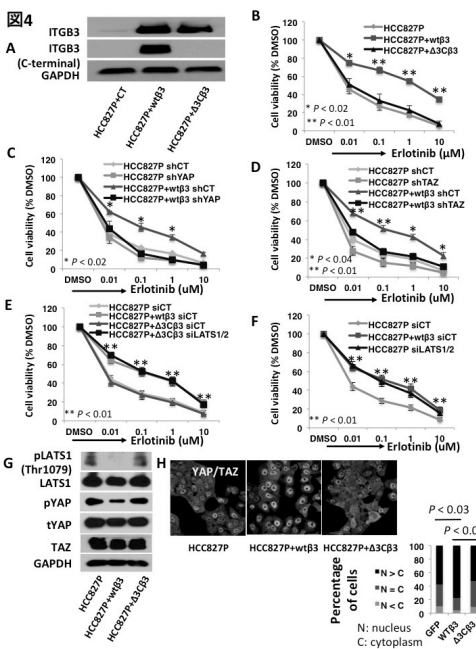
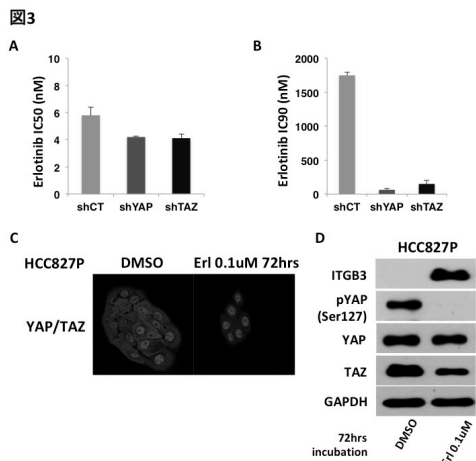
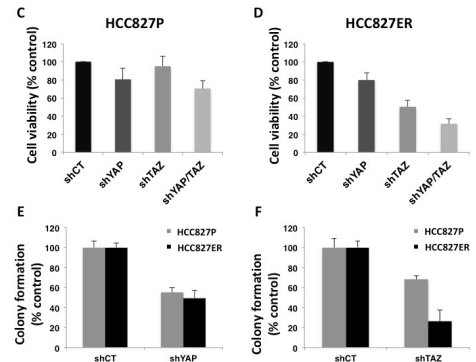
assay と soft agar assay を行った所、HCC827ER 細胞では、親株の HCC827P 細胞に比べ、著しく細胞の増殖およびコロニー形成能が低下した (図 2A および B)。次に、TEAD を制御している因子が YAP/TAZ であるかを確認するため、同様の実験を YAP あるいは TAZ を KD した HCC827P 細胞および HCC827ER 細胞で行った。その結果、予想通り、HCC827ER 細胞の増殖およびコロニー形成能は、親株細胞に比べより YAP/TAZ (特に TAZ) に依存している事が確認された (図 2C から F)。以上の結果、erlotinib 耐性細胞はその増殖を YAP/TAZ に依存している事が示唆された。

3. EGFR 変異陽性細胞は、YAP/TAZ の活性化により EGFR-TKI による細胞死から回避している。

EGFR-TKI は EGFR 遺伝子変異陽性肺癌細胞に高い細胞傷害活性を有するが、高濃度の EGFR-TKI に曝露しても一部の細胞は必ず生存・残存し、最終的には再増殖する。EGFR-TKI に感受性の HCC827P 細胞の YAP あるいは TAZ を KD し、erlotinib に対する感受性試験を行った所、IC50 については、YAP あるいは TAZ を KD しても、control と比べ大きな差は認めなかったが (図 3A)、IC90 に至っては、YAP あるいは TAZ の KD で著しく低下した (図 3B)。この結果から HCC827P 細胞において YAP/TAZ の活性化が EGFR-TKI に対して急性期に抵抗性を獲得するために、必須な因子であるのではないかと推測された。実際に、EGFR-TKI による細胞死を回避し生存した HCC827P 細胞では、YAP/TAZ が核に高度に集中しており (図 3C)、YAP のリン酸化も低下していた (図 3D)。同時に、我々がかつて報告した癌細胞が幹細胞性を獲得するのに必要な integrin $\beta 3$ (Seguin L et al. Nat Cell Biol. 2014; 16: 457-68) の発現誘導が確認された (図 3D)。これらの結果から integrin $\beta 3$ が YAP/TAZ を regulate する事で、癌細胞は幹細胞性を獲得し、EGFR-TKI 抵抗性を獲得するのではないかと考えた。

4. Integrin $\beta 3$ はその C 末端ドメインを介して、YAP/TAZ を活性化し、EGFR-TKI 抵抗性に関与している。

Integrin $\beta 3$ が EGFR-TKI 抵抗性および YAP/TAZ にどのような影響を与えているかを調べるため、EGFR-TKI 感受性で integrin $\beta 3$ を発現していない HCC827P 細胞に野生型 (wt) または C 末端の 3 つのアミノ酸を欠損させた変異型 ($\Delta 3C$) の integrin $\beta 3$ を過剰発現させた細胞を作成し (図 4A)、EGFR-TKI に対する感受性を測定した。その結果、野生型の integrin $\beta 3$ を発現させた HCC827P 細胞 (HCC827P+wt $\beta 3$ 細胞) は erlotinib 抵抗性を獲得したが、変異型 integrin $\beta 3$ を発現させた HCC827P 細胞 (HCC827P+ $\Delta 3C \beta 3$ 細胞) は erlotinib 抵抗性を獲得する事はできなかった (図 4B)。次に、HCC827P 細胞と HCC827P+wt $\beta 3$ 細胞において、YAP あるいは TAZ を KD した所、野生型の integrin $\beta 3$ を過剰発現させる事で獲得した EGFR-TKI 耐性が解除された (図 4C および D)。さらに、siRNA を用いて、YAP/TAZ の上流で、YAP/TAZ をリン酸化することで不活性化している LATS1/2 を KD し、YAP/TAZ を恒常的に活性化した頃、HCC827P 細胞および HCC827P+ $\Delta 3C \beta 3$ 細胞は、HCC827P+wt $\beta 3$ 細胞と同レベルの EGFR-TKI 抵抗性を獲得した (図 4E および F)。実際 HCC827P+wt $\beta 3$ 細胞では、LATS



および YAP のリン酸化の減弱が起こっており (図 4G)、YAP/TAZ の核内移行が促進していた (図 4H)。これらの結果、HCC827P 細胞において、integrin $\beta 3$ は C 末端ドメインを介して、YAP/TAZ を活性化し、EGFR-TKI 抵抗性を惹起する事が示唆された。

5. Integrin $\beta 3$ の C 末端ドメインを介した YES の活性化は Hippo pathway の抑制を来し、YAP/TAZ を活性化する。

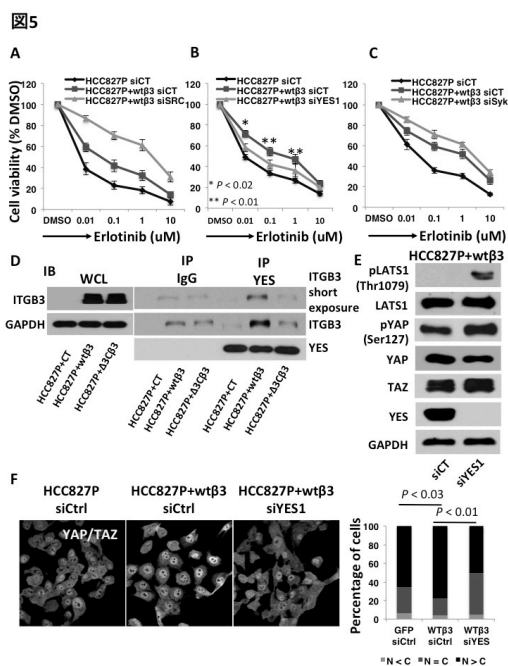
EGFR-TKI に対する抵抗性獲得のためには、integrin $\beta 3$ の C 末端が不可欠である事が判り、我々は次に integrin $\beta 3$ と YAP/TAZ をつなぐ分子の同定を試みた。これまでに、integrin $\beta 3$ の C 末端には、Src、Yes および Syk が結合できる事が報告されていたため (Legate KR et al. J Cell Sci. 2009; 122: 187-98)、これを順に siRNA で KD し、野生型 integrin $\beta 3$ の過剰発現によって獲得した erlotinib 耐性が解除されるかを検討した。その結果、Yes を KD した場合にのみ、野生型 integrin $\beta 3$ による erlotinib 抵抗性が現弱した (図 5A から C)。また、共免疫沈降実験の結果、Yes は野生型 integrin $\beta 3$ には強く結合するものの、変異型 integrin $\beta 3$ には結合しにくい事も判明した (図 5D)。さらに、HCC827P+wt $\beta 3$ 細胞において、Yes を KD した所、LATS1 および YAP のリン酸化が上昇し (図 5E)、核内の YAP/TAZ は減少し、YAP/TAZ は不活化している事が確認された (図 5F)。以上の結果、integrin $\beta 3$ は C 末端を介して Yes を活性化する事で、LATS を抑制し、YAP/TAZ の核移行を促進している事が示唆された。

➤ 考察

EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC に対し EGFR-TKI が奏効し、予後を改善させることは数多くの臨床試験と、実地臨床の経験からも明らかで、その耐性機序の研究も盛んに行われ、最も頻度の多い gatekeeper 遺伝子変異 T790M による獲得耐性に高い有効性を示す、第 3 世代 EGFR-TKI (osimertinib) の開発に至った。さらに osimertinib 耐性の gatekeeper 遺伝子変異については C797S 変異が報告されていて、それに対する新たな EGFR-TKI の開発も行われている。Gatekeeper 遺伝子変異が TKI 治療経過中に発生するのか、もともと gatekeeper 遺伝子変異のある細胞集団が TKI 治療により選択されるのかは議論の最中であるが (Gainor JF et al. J Clin Oncol. 2013; 31: 3987-96)、gatekeeper 遺伝子変異が仮に治療経過中に次々に発生するのであれば、それに対する新たな化合物を、その都度合成し続けるのは、現実的には不可能で、治癒に導く事は非常に難しい。EGFR-TKI 耐性の機序の一つとして、癌細胞の幹細胞 (Cancer Stem Cell: CSC) 化が推測されている (Shien K et al. Cancer Res. 2013; 73: 3051-61)。本研究の結果から、我々はこの CSCs を標的とする事で、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌について、根治を目指した治療戦略を提案できると考えている。

NSCLC 細胞株を含め固形癌の細胞株は heterogeneity が強く、有効な抗悪性腫瘍薬に高濃度に曝露しても生存可能な細胞集団 (drug-tolerant persisters: DTPs) が一定の割合で含まれている。DTPs と CSCs は必ずしも同一ではないが、DTPs は CD133 といった CSC marker を発現しており、CSCs としての phenotype を保持していると考えられる (Sharma SV et al. Cell. 2010; 141: 69-80)。本研究では、EGFR-TKI による短期間の急性期ストレスに対して、DTPs は、integrin $\beta 3$ の発現を誘導し、その C 末端と結合する Yes の活性化を介して、YAP/TAZ の核移行を促進する事で、細胞死から回避している事を見出した。

実臨床において EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の根治を目指すにあたり、YAP/TAZ の阻害剤としては、verteporfin をはじめ、いくつかの化合物が同定されているが (Tang Z et al. Future Oncol. 2019; 15: 1535-43)、特異性がやや乏しく、現時点では臨床的に使用する事は難しいかもしれない。一方、integrin $\beta 3$ は細胞膜タンパクであるため、抗体医薬品の標的とする事が可能である。今後、in vivo の実験において、抗 integrin $\beta 3$ 抗体などによる DTPs の根絶が可能かを検証していく予定である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Minami T, Kinehara Y, Morimura O, Kitai H, Fujimoto E, Negi Y, Kanemura S, Shibata E, Mikami K, Yokoi T, Kuribayashi K, Kijima T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Challenges for the development of immunotherapy in small-cell lung cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Res Arch.	6. 最初と最後の頁 1~15
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 Fujimoto Eriko, Yokoi Takashi, Mikami Koji, Kanemura Shingo, Shibata Eisuke, Horio Daisuke, Koda Yuichi, Negi Yoshiki, Akano Yumiko, Tada Akio, Minami Toshiyuki, Kuribayashi Kozo, Kijima Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Successful Treatment of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma with Nivolumab: A Case Report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 336~340
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000489392	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 Ishigaki Hirotoishi, Minami Toshiyuki, Morimura Osamu, Kitai Hidemi, Horio Daisuke, Koda Yuichi, Fujimoto Eriko, Negi Yoshiki, Nakajima Yasuhiro, Niki Maiko, Kanemura Shingo, Shibata Eisuke, Mikami Koji, Takahashi Ryo, Yokoi Takashi, Kuribayashi Kozo, Kijima Takashi	4. 巻 519
2. 論文標題 EphA2 inhibition suppresses proliferation of small-cell lung cancer cells through inducing cell cycle arrest	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 846~853
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2019.09.076	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 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金村晋吾、横井 崇、三上浩司、柴田英輔、幸田裕一、祢木芳樹、藤本英利子、赤野友美子、多田陽郎、南 俊行、高橋 良、栗林康造、木島貴志
2. 発表標題 当院でのliquid biopsyによるEGFR遺伝子変異検索の検討
3. 学会等名 第59回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金村晋吾、横井 崇、三上浩司、柴田英輔、中島康博、幸田 裕一、祢木芳樹、藤本英利子、赤野友美子、石垣裕敏、多田陽郎、南 俊行、高橋良、栗林康造、木島貴志
2. 発表標題 Nivolumab投与にて治療効果が得られたsarcomatoid malignant mesotheliomaの一例
3. 学会等名 第109回日本肺癌学会関西支部学術集会
4. 発表年 2019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