

令和元年9月5日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04715

研究課題名(和文)低頻度Driver Oncogene変異陽性肺がんの標的療法開発と耐性機構研究

研究課題名(英文)Drug resistance mechanisms and therapeutic strategies in rare driver oncogene positive cancers

研究代表者

片山 量平 (Katayama, Ryohei)

公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター 基礎研究部・部長

研究者番号：60435542

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：肺線がんにおける、ALK, ROS1, RET, NTRK等の融合遺伝子は低頻度Driver Oncogeneであり、これまでに複数の薬剤が開発・承認され実臨床で使用されてきた。しかし獲得耐性の出現が臨床上問題である。最終年度はALK陽性肺がんに対して、ALK阻害薬を逐次治療した際に、2つ以上の変異が重複する耐性変異を14種類発見し、それらの耐性克服法を発見し論文として報告した。また、ROS1融合遺伝子陽性肺がんでは、患者胸水から新たに細胞株を樹立し、新規阻害薬の評価等を実施した。また、EGFR変異陽性肺がんにおける治療薬の使用順番と耐性出現パターンについて明らかにし、論文として発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低頻度ながらDriver Oncogene陽性肺がんに対しては高い腫瘍縮小効果を示す治療薬が、複数開発され臨床応用されてきたが、獲得耐性が大きな問題として立ちはだかる。本研究において、複数の新規耐性機構と克服法を明らかにしてきたが、中でも重複耐性変異による第3世代阻害薬耐性が再び第1, 2世代阻害薬への感受性を取り戻すという発見は、今後の治療順番を考えたり、耐性時にそのメカニズムに合わせた最適な治療法選択の重要性を提起するインパクトの大きな発見といえる。

研究成果の概要(英文)：In lung cancer, low frequency driver oncogenes such as ALK, ROS1, RET and NTRK fusion genes are targeted by the development of multiple tyrosine kinase inhibitors. These TKIs often shows marked tumor shrinkage for a couple years, however, the tumor inevitably relapses due to the emergence of acquired resistance. In the final year, we found and reported that 14 compound mutations in ALK kinase domain confers the resistance to most potent 3rd generation ALK inhibitor lorlatinib, but some of these resistance mutations became re-sensitive to 1st or 2nd generation ALK-TKIs. In addition, in ROS1 rearranged lung cancer, a couple of patient derived cell lines were newly established from the malignant pleural effusion, and evaluated a new inhibitor under collaboration. In addition, we clarified and published the relationship between the order of EGFR-TKIs use and the pattern of resistance mutation emergence.

研究分野：腫瘍治療学

キーワード：Driver Oncogene 獲得耐性 耐性克服法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在でも状況は変わらないが、研究開始当初の日本人の死亡原因の1位はがんであり、中でも肺がんによる死亡者数は最も多く、年間7万人以上の方が肺がんにより亡くなっていた。2004年ごろまでは、肺がんの大半を占める進行非小細胞肺がん患者の平均生存期間は半年から1年程度しかなかったが、その後のEGFRをはじめとする様々ながん遺伝子の発見とそれらに対する分子標的薬の登場により、進行肺がんの予後は著しく改善されてきた。EGFR変異陽性肺がんは日本人肺腺がんの約5割を占めるが、次いで多いのがKRAS変異、そして、ALK融合遺伝子陽性肺がんが3~7%程度存在するといわれている。ALK陽性肺がんは2007年に間野博士らにより日本において世界で初めて固形がんにおいて発見されたチロシンキナーゼ融合型の強力ながん遺伝子であり、ALKチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が高い腫瘍縮小効果を示す。近年になりALKチロシンキナーゼ以外にもROS1, RET, NTRK1融合遺伝子も頻度は低いながら(約1%前後)発見され、また、ERBB2(Her2)のExon20に挿入変異やcMETのExon14が転写されない活性化変異なども低頻度ながら見つかってきていた。現在それぞれに対する阻害薬の開発が世界中で進められているが、EGFRやERBB2のExon20挿入変異に対しては未だ有効な薬剤候補が得られていなかった。

TKIなどの分子標的治療薬は適切な対象症例では著明な腫瘍縮小が見られる一方で、ほとんどのケースにおいて1年~数年程度で耐性化し再発することが臨床で大きな問題となっており、このことは研究開始当初も現在においても残念ながら同じ状況である。EGFR変異陽性肺がんにおけるEGFR-TKI耐性機構については、約半数で2次変異(T790Mなど)がみられ、他にPIK3CA変異、cMet遺伝子増幅やHGFの産生上昇、小細胞肺がんへの変化などが耐性機構として報告されているが、依然として一部のケースでは詳細な分子機構は不明である。ALK肺がんにおいては、第一世代のALK阻害薬Crizotinib、第2世代ALK阻害薬Alectinib、Ceritinibの耐性機構として、研究代表者や世界各国の他のグループからも様々な耐性機構が明らかにされているが、未だにメカニズム不明なケースも少なからず存在する。また、Crizotinib、Alectinib、Ceritinibいずれにも耐性を示すALK-G1202R変異をはじめ、これまでにALK陽性肺がん患者で見つかった耐性変異については、当時臨床試験中であった第3世代ALK阻害薬Lorlatinibにより克服できることがSmeal博士や研究代表者らとの共同研究により明らかにされてきていた。様々なALK阻害薬治療法の発達と逐次治療により、ALK陽性肺がん患者の平均生存期間は顕著に長くなりつつあるが、耐性機構を明らかにすると同時に耐性細胞の特性を理解し、完治を目指した新規治療標的の発見を目指すことが必要とされていた。

ALKと類似したチロシンキナーゼであるROS1の融合遺伝子についてはALK同様にCrizotinibが高い奏功を示し、承認されていたが、研究代表者らはその耐性変異を患者検体より、および培養細胞株を用いたモデルから一部明らかにし、耐性変異にも有効な薬剤としてCabozantinibを見出して発表していた。RET, NTRK1等の比較的近年発見された融合遺伝子に関しては、様々なTKIによる臨床試験が進行中であったため、臨床試験の進行とともに耐性症例が出てくることが予想されていた。そのため、先取りして耐性機構の研究を行い、耐性克服法を見出す研究を開始することが重要であった。また、EGFRの耐性変異の中でもExon20挿入変異については、有効な薬剤はなかった。また、EGFRと相同性の高いERBB2のExon20挿入変異が同様にDriver Oncogeneとして明らかになっていったが、有効な治療法がなかったそのため、治療法の解明と、さらに耐性機構を見出しさらなる治療法の選択肢を明らかにしていくことが重要と考えられていた。

### 2. 研究の目的

肺腺がんにおいては、EGFR, KRAS活性化変異、ALK, ROS, RET, NTRK等の融合遺伝子といったDriver Oncogeneが明らかとなり、それらが治療標的になることが示されてきているが、EGFR変異及びALK融合遺伝子陽性肺がん以外に対しては、実臨床で使用可能な薬剤がほとんどなかった。さらに、分子標的薬が著効を示した場合においても数年以内にほとんどの症例で耐性化し再発することが臨床問題である。これまでに、研究代表者はALK陽性肺がんを中心に分子標的薬耐性研究を進め、数多くの新規獲得耐性機構を明らかにし報告してきたが、その一方で耐性機構が明らかにできなかった例も少なくない。本研究では、これまでの治療とノウハウを基に、臨床検体・培養細胞株・実験動物モデルを駆使し、低頻度Driver Oncogene陽性肺がんに対する新規標的療法の探索と新たな分子標的薬耐性機構の解明、耐性克服法の発見を目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では、EGFRおよびERBB2 Exon20挿入変異や低頻度のチロシンキナーゼ融合遺伝子(ALK, ROS1, RET, NTRK1融合遺伝子など)を中心に、Driver Oncogeneにより引き起こされる肺がんにおいて、TKI等の新たな分子標的薬の探索と治療後に認められる耐性のメカニズムについて、大きく分けて以下の3つの手法を用いて調べることとした。

1. ヒト及びマウス培養細胞株を用いた薬剤感受性試験と耐性細胞の作製、解析
2. マウスゼノグラフトモデルを分子標的薬で長期間治療し作成した耐性腫瘍を用いた解析
3. 治療前、および薬剤耐性となり再発した患者からの組織(胸水、腹水、診断のための生検)を用いた解析(細胞株を樹立することを目指す)

上記手法から得たサンプルを用いて、新規分子標的薬の探索と、DNA, RNA, たんぱく質レベルで耐性メカニズムを解析し、検証する。そしてその耐性を克服するための治療法を探索することとした。

#### 4. 研究成果

まず、EGFR、ERBB2 の比較的低頻度で見られる変異 (Exon20 挿入変異や耐性変異を含む) に対する新規治療法の探索を進めた。その結果、まず EGFR 変異陽性肺がんの多剤耐性変異 (あらゆる既存の EGFR-TKI に耐性) である EGFR-C797S/T790M/活性化変異に対する薬剤を探索し、その治療法を発見することに成功した。ALK 阻害薬として開発され米国においては Crizotinib 耐性となった ALK 融合遺伝子陽性肺がんに対する治療薬として承認されている Brigatinib がこの多剤耐性 EGFR 変異に有効であり、さらに大腸がん治療薬として幅広く用いられている抗 EGFR 抗体を併用することで耐性を克服できることを発見し報告した (図 1)。また、EGFR および ERBB2 の

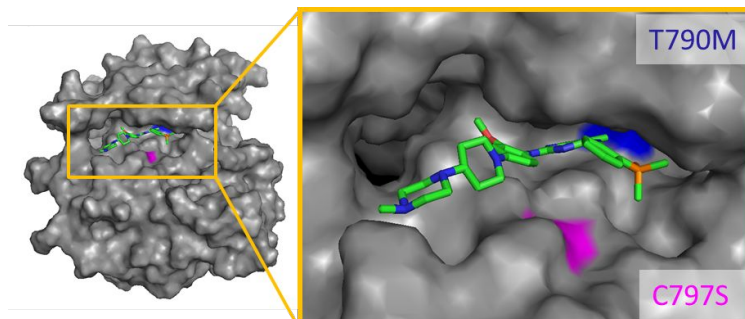


図 1 : Brigatinib が EGFR-C797S/T790M/活性化変異体に結合する様子のモデル

Exon20 挿入変異の細胞株を患者検体から樹立することに成功し、いくつかの候補薬剤とそれらに対する耐性機構の一部を *In vitro* で発見した。その耐性機構の 1 つは薬剤の結合部位の 1 アミノ酸置換による変異であった。

また、肺がんでは非常に低頻度に見られる NTRK 融合遺伝子について、臨床試験中の薬剤を含めて治療感受性及び抵抗性機構の解析を進め、5 つの耐性変異とバイパス経路を介した耐性を発見し、さらにそれら耐性にも有効な薬剤や併用療法を発見し、論文として発表した。

ROS1 融合遺伝子陽性肺がんでは、ROS1 阻害薬耐性細胞の解析から治療薬に依存して増殖するユニークな細胞の性状を明らかにすることに成功し、論文として発表した。また、ROS1 融合遺伝子陽性肺がんでは、患者胸水から新たに細胞株を樹立し、新規阻害薬の評価等を実施した。

EGFR 変異陽性肺がんにおいて、新たな変異検出手法と、変異アリルの存在比率が次治療の感受性に関与する可能性を見出し、論文として発表した。また、EGFR 変異陽性肺がんにおける治療薬の使用順番と耐性出現パターンについて明らかにし、論文として発表した。

ALK 陽性肺がんに対しては、ALK 阻害薬を逐次治療した際に、2 つ以上の変異が重複する Lorlatinib 耐性重複変異を 14 種類発見し、それらの耐性克服法を発見した。その中でも、ALK-L1256F 変異は単独でも Lorlatinib 耐性を誘導する新たな変異であり、かつ第 2 世代 ALK 阻害薬 Alectinib に野生型 ALK よりも高い感受性を示すユニークな変異であることも見出し、論文として報告した (図 2)。

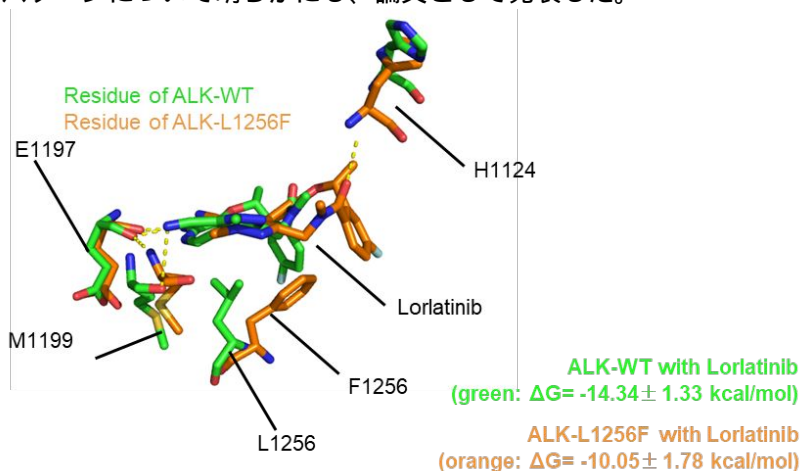


図 2 : ALK-L1256F 変異が Lorlatinib 耐性を生む様子を分子動力学シミュレーションと MP-CAFE 法により推定したモデル

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 16 件)

- Gong B., Kiyotani K., Sakata S., Nagano S., Kumehara S., Baba S., Besse B., Yanagitani N., Friboulet L., Nishio M., Takeuchi K., Kawamoto H., Fujita N., \***Katayama, R.** Secreted PD-L1 variants mediate resistance to PD-L1 blockade therapy in non-small cell lung cancer. *J Exp Med.* 2019;216(4):982-1000. doi:10.1084/jem.20180870.
- Fukuda K, Takeuchi S, Arai S, **Katayama R**, Nanjo S, Tanimoto A, Nishiyama A, Nakagawa T, Taniguchi H, Suzuki T, Yamada T, Nishihara H, Ninomiya H, Ishikawa Y, Baba S, Takeuchi K,

- Horiike A, Yanagitani N, Nishio M, Yano S. Epithelial-to-mesenchymal transition is a mechanism of ALK inhibitor resistance in lung cancer independent of ALK mutation status. *Cancer Res.* 2019;79:1658-1670. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2052
3. Okada, K., Araki, M., Sakashita, T., Ma, B., Kanada, R., Yanagitani, N., Horiike, A., Koike, S., Oh-Hara, T., Watanabe, K., Tamai, K., Maemondo, M., Nishio, M., Ishikawa, T., Okuno, Y., Fujita, N. and \***Katayama, R.** Prediction of ALK mutations mediating ALK-TKIs resistance and drug re-purposing to overcome the resistance. *EBioMedicine*, 2019; 41:105-119, doi: 10.1016/j.ebiom.2019.01.019
  4. Ukaji T, Takemoto A, **Katayama R**, Takeuchi K, and \*Fujita N. A safety study of newly generated anti-podoplanin-neutralizing antibody in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Oncotarget*, 2018; 9, 33322-33336. doi: 10.18632/oncotarget.26055
  5. Sakamoto K, **Katayama R**, Asaka R, Sakata S, Baba S, Nakasone H, Koike S, Tsuyama N, Dobashi A, Sasaki M, Ichinohasama R, Takakuwa E, Yamazaki R, Takizawa J, Maeda T, Narita M, Izutsu K, Kanda Y, Ohshima K, Takeuchi K. Recurrent 8q24rearrangement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: association with immunoblastoid cytomorphology, MYC expression, and drug response. *Leukemia*. 2018; 32(12):2590-2603. doi: 10.1038/s41375-018-0154-5.
  6. Gong B, Oh-Hara T, Fujita N, \***Katayama R**. 3D culture system containing gellan gum restores oncogene dependence in ROS1 rearrangements non-small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Jun 22;501(2):527-533. doi:10.1016/j.bbrc.2018.05.031.
  7. Uchibori K, Inase N, Nishio M, Fujita N, \***Katayama R**. Identification of Mutation Accumulation as Resistance Mechanism Emerging in First-Line Osimertinib Treatment. *J Thorac Oncol*. 2018 Jul;13(7):915-925. doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.005.
  8. Ariyasu R, Nishikawa S, Uchibori K, Oh-Hara T, Yoshizawa T, Dotsu Y, Koyama J, Saiki M, Sonoda T, Kitazono S, Yanagitani N, Horiike A, Inase N, Kasahara K, \*Nishio M, \***Katayama R**. High ratio of T790M to EGFR activating mutations correlate with the osimertinib response in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018 Mar;117:1-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.12.018.
  9. Ohashi Y, Okamura M, **Katayama R**, Fang S, Tsutsui S, Akatsuka A, Shan M, Choi HW, Fujita N, Yoshimatsu K, Shiina I, Yamori T, Dan S. Targeting the Golgi apparatus to overcome acquired resistance of non-small cell lung cancer cells to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncotarget*. 2017 Dec 6;9(2):1641-1655. doi: 10.18632/oncotarget.22895.
  10. \***Katayama R**. Drug resistance in anaplastic lymphoma kinase-rearranged lung cancer. *Cancer Sci*. 2018 Mar;109(3):572-580. doi: 10.1111/cas.13504. Review.
  11. Fuse MJ, Okada K, Oh-hara T, Ogura H, Fujita N, \***Katayama R**. Mechanisms of resistance to NTRK inhibitors and therapeutic strategies in NTRK1-rearranged cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017, 16 (10):2130-2143. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0909.
  12. Ogura H, Nagatake-Kobayashi Y, Adachi J, Tomonaga T, Fujita N, \***Katayama R**. TKI-addicted ROS1-rearranged cells are destined to survival or death by the intensity of ROS1 kinase activity. *Scientific Reports*. 2017, 7: 5519. doi: 10.1038/s41598-017-05736-9.
  13. Tanaka N, Mashima T, Mizutani A, Sato A, Aoyama A, Gong B, Yoshida H, Muramatsu Y, Nakata K, Matsuura M, **Katayama R**, Nagayama S, Fujita N, Sugimoto Y, \*Seimiya H. APC Mutations as a Potential Biomarker for Sensitivity to Tankyrase Inhibitors in Colorectal Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2017, 16(4):752-762. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0578.
  14. Uchibori K, Inase N, Araki M, Kamada M, Sato S, Okuno Y, Fujita N, \***Katayama R**. Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Nature Commun.*, 2017 Mar 13;8:14768. doi: 10.1038/ncomms14768.
  15. \***Katayama R**. Therapeutic strategies and mechanisms of drug resistance in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged lung cancer. *Pharmacol Ther*. 2017 Sep;177:1-8. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.015. Review
  16. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, **Katayama R**, Dagogo-Jack I, Gadgeel S,

Schultz K, Singh M, Chin E, Parks M, Lee D, DiCecca RH, Lockerman E, Huynh T, Logan J, Ritterhouse LL, Le LP, Muniappan A, Digumarthy S, Channick C, Keyes C, Getz G, Dias-Santagata D, Heist RS, Lennerz J, Sequist LV, Benes CH, Iafrate AJ, Mino-Kenudson M, Engelman JA, \*Shaw AT. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016, 6(10):1118-1133. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0596

〔学会発表〕(計 19 件)

1. Ryohei Katayama, et al., Cellular diversity by genetic and non-genetic alteration in cancer induces acquired resistance in NSCLC, 口頭, 11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Biology to Precision Medicine (Maui, USA), 2019 年 2 月 8 日~2019 年 2 月 12 日, 国外
2. 片山量平, Detection, prediction, and investigation of the resistance mechanisms to EGFR-TKIs in EGFR mutated NSCLC, 口頭, 第 59 回 日本肺癌学会学術集会 (東京), 2018 年 11 月 30 日~12 月 1 日, 国内
3. 片山量平, Anticancer drug resistance caused by cancer cell evolution and diversity, 口頭, 第 41 回日本分子生物学会年会 (横浜), 2018 年 11 月 28 日~29 日, 国内
4. 片山量平, Prediction of TKI resistance in lung cancer through the experimental models and in silico simulations, 口頭, 第 77 回日本癌学会学術総会 (大阪), 2018 年 9 月 27 日~29 日, 国内
5. Ryohei Katayama, et al., Drug repurposing: overcoming the acquired resistance with other target inhibitors, 口頭, 6th JCA-AACR Joint Conference, 京都東急ホテル (京都), 2018 年 7 月 11 日, 国内
6. 片山 量平、岡田 康太郎、藤田 直也, 肺がん分子標的薬耐性メカニズムの探索と耐性機構予測への挑戦, 口頭, 第 22 回 日本がん分子標的治療学会学術集会, 都市センターホテル (東京), 2018 年 5 月 17 日, 国内
7. Ryohei Katayama, et al., Drug repurposing: overcoming the acquired resistance with other target inhibitors. 口頭, The 23th Taiwan Joint Cancer Conference 2018, Taipei, 2018 年 5 月 5 日 - 6 日, 国外
8. 片山量平, Molecular Basis of TKI resistant cells in driver oncogene positive NSCLC, 口頭, 第 58 回日本肺癌学会学術集会, パシフィコ横浜 (横浜), 2017/10/15, 国内
9. 片山量平, Driver Oncogene 陽性肺がんにおける獲得耐性の分子基盤と新たな治療戦略, 口頭, 第 75 回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜 (横浜), 2017/9/30, 国内
10. 片山量平, 藤田直也, Drug Repurposing: Overcoming drug resistance mutation with tyrosine kinase inhibitor for different target, 口頭, 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 神戸国際会議場 (神戸), 2017/7/27, 国内
11. 片山量平, 藤田直也, Driver oncogene 陽性肺がんにおける多様な分子標的薬耐性とその克服法, 口頭, 第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 九州大学医学部百年講堂 (福岡), 2017/6/15, 国内
12. 片山量平, ドライバーがん遺伝子陽性がんにおける分子標的薬耐性機構とその検索, 口頭, 第 1 回 Liquid Biopsy 研究会, 2017/1/21, 国内.
13. 片山量平, ALK 戦線異常アリ: 多様な TKI 耐性機構とその克服, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, シンポジウム口頭, 2016/12/19, 国内.
14. 片山量平, Tumor cell and stromal cell mediated drug resistance in driver oncogene positive non-small cell lung cancer, 第 74 回日本癌学会学術総会, シンポジウム口頭, 2016/10/6, 国内.
15. 小倉隼人、足立淳、朝長毅、藤田直也、片山量平, Excessive oncogene signaling induced “drug addiction” characteristic, 第 74 回日本癌学会学術総会, ポスター, 2016/10/7, 国内.
16. 内堀健、藤田直也、片山量平, Identification of inhibitors which can overcome acquired resistance to third-generation EGFR-TKI, 第 74 回日本癌学会学術総会, 口頭, 2016/10/6, 国内.
17. 片山量平, 多様な ALK, ROS1 陽性肺がんにおける分子標的薬耐性, 第 74 回日本臨床腫瘍学会学術総会, シンポジウム口頭, 2016/7/28, 国内.
18. 片山量平、小池清恵、大原智子、西尾誠人、藤田直也、FGFR3 または cMET の過剰活性化を介した ALK 阻害薬耐性機構の発見、第 20 回日本がん分子標的治療学会学術総会、口頭、2016 年 5 月 31 日、国内
19. 小池清恵、藤田直也、片山量平, ABC トランスポーターを介した ALK 阻害薬耐性、第 20 回日本がん分子標的治療学会学術総会、ポスター、2016 年 5 月 31 日、国内

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

## 出願状況（計 2 件）

名称：EGFR-TKI 耐性を獲得した肺癌の治療薬  
発明者：片山量平、内堀健、藤田直也  
権利者：公益財団法人がん研究会  
種類：特許権  
番号：特願 2016-239889 号  
出願年：2016  
国内外の別：国内・国外

名称：希少造血器腫瘍の診断マーカー、検査方法、治療薬及びスクリーニング方法  
発明者：竹内賢吾、坂本佳奈、片山量平、坂田征士  
権利者：公益財団法人がん研究会  
種類：特許権  
番号：特願 2016-023141 号  
出願年：2016  
国内外の別：国内・国外

## 取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/department/fundamental/achievement/index.html>

<https://www.jfcr.or.jp/laboratory/news/4824.html>

<https://www.jfcr.or.jp/laboratory/news/5935.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

なし

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：瀬戸 陽介  
ローマ字氏名：( SETO, yosuke)

研究協力者氏名：内堀 健  
ローマ字氏名：( UCHIBORI, ken)

研究協力者氏名：西尾 誠人  
ローマ字氏名：( NISHIO, makoto)

研究協力者氏名：柳谷 典子  
ローマ字氏名：( YANAGITANI, noriko)

研究協力者氏名：竹内 賢吾  
ローマ字氏名：( TAKEUCHI, kengo)

研究協力者氏名：大原 智子  
ローマ字氏名：( OH-HARA, tomoko)

研究協力者氏名：小池 清恵  
ローマ字氏名：( KOIKE, sumie)

研究協力者氏名：岡田 康太郎  
ローマ字氏名：( OKADA, koutaroh)

研究協力者氏名：清水 裕貴  
ローマ字氏名：( SHIMIZU, yuki)

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、研究者個人に帰属されます。